

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:

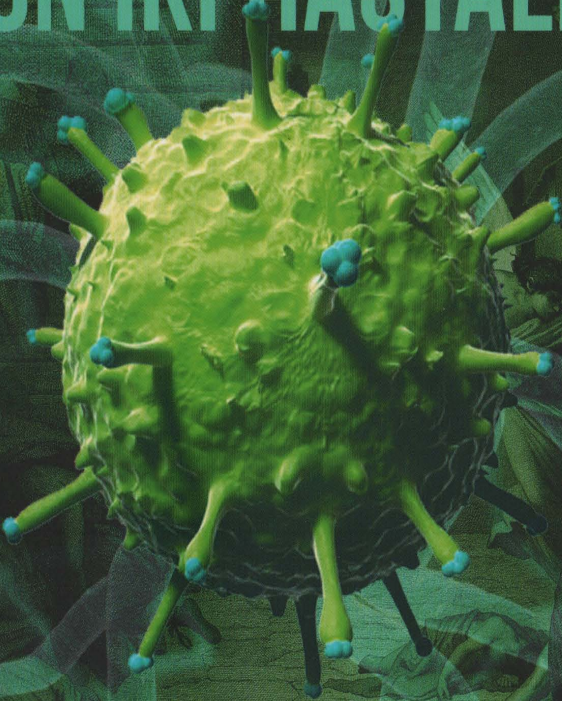
- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

IRWIN W. SHERMAN

Çevirmenler: Emel Tümbay
Mine Anđ Küçüker



DÜNYAMIZI DEĞİŞTİREN ON İKİ HASTALIK



TÜRKİYE  BANKASI

Ücretsiz PDF Kitap Arşivi - <https://rantey.org>
Kültür Yayınları

4  basım

İnsanlık tarihi hastalıklar tarihidir de denebilir. Milyonlarca insanın hayatına mal olan pek çok hastalığa ilişkin bilgi veren sayısız yazılı kayıt mevcut. Bu kayıtlar ışığında hastalıkların yalnızca bir sağlık problemi olmadığı, önemli siyasi, sosyal ve ekonomik sonuçlar doğurduğu söylenebilir.

Alanında dünyanın en saygın kuruluşlarından biri olan Amerikan Mikrobiyoloji Derneği (ASM) insanlık tarihini derinden etkilemiş ve halen etkilemekte olan bir düzine hastalığı *Dünyamızı Değiştiren On İki Hastalık* kitabında bir araya getiriyor. Kitapta kolera, sıtma, frengi, grip ve AIDS gibi hastalıkların yayılımı ve sonuçları incelenirken ortaya çıkan siyasi ve toplumsal sonuçlar ilginç anekdotlarla anlatılıyor. Aşıların geliştirilmesi, karantina uygulamalarının başlatılması gibi sağlıkla ilgili olduğu kadar köle ticaretinin yaygınlaşması, İkinci Dünya Savaşı'na giden yolun taşlarının döşenmesi ve demografik yapıları dönüştürecek denli kitlesel göç dalgalarına neden olması gibi sonuçlarıyla oldukça ilginç bir tarihle okuyucuyu buluşturuyor.

Ayrıca geçmiş salgınlardan çıkarılması gereken dersler ve bu derslerin gelecekte salgın hastalıklarla mücadelede ne ölçüde kullanılabileceği hakkında önemli ipuçları da sağlıyor.



Genel Yayın: 3670

POPÜLER BİLİM

IRWIN W. SHERMAN

DÜNYAMIZI DEĞİŞTİREN ON İKİ HASTALIK

ÖZGÜN ADI

TWELVE DISEASES THAT CHANGED OUR WORLD

© 2007 BY AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. ALL RIGHTS RESERVED.
TRANSLATED AND PUBLISHED BY ARRANGEMENT WITH ASM PRESS, A DIVISION
OF AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, USA.

İNGİLİZCE ÖZGÜN METİNDEN ÇEVİRENLER
EMEL TÜMBAY / MİNE ANĞ KÜÇÜKER

© TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI, 2013
Sertifika No: 40077

EDİTÖR
CUMHUR ÖZTÜRK

GÖRSEL YÖNETMEN
BİROL BAYRAM

DÜZELTİ
ÇAĞDAŞ İSLAMOĞLU

DİZİN
NECATİ BALBAY

GRAFİK TASARIM UYGULAMA
TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI

1. BASIM: KASIM 2016
4. BASIM: OCAK 2020

ISBN 978-605-332-890-2

BASKI
AYHAN MATBAASI

MAHMUTBEY MAH. 2622. SOKAK NO:6/31 BAĞCILAR/İSTANBUL
Tel: (0212) 445 32 38 Fax: (0212) 445 05 63
Sertifika No: 44871

TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI
İSTİKLAL CADDESİ, MEŞELİK SOKAK NO: 2/4 BEYOĞLU 34433 İSTANBUL
Tel. (0212) 252 39 91
Faks (0212) 252 39 95
Ücretsiz PDF Kitap Arşivi - <https://rantey.org>
www.iskulttur.com.tr

*dünyamızı değiştiren
on iki hastalık*

IRWIN W. SHERMAN

Çevirenler

Emel Tümbay / Mine Anđ Küçüker



Kültür Yayınları

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

İçindekiler

Sunuş	ix
Giriş	xi
1. Miras Hastalık: Porfiri ve Hemofili	
Porfiri	1
Monarşide Delilik	1
Genetik Bozukluk	4
İngiliz Kraliyet Ailesindeki Lanet	5
Hemofili	10
Kan Söyleyecek	10
Hemofiliye “Yakalanmak”	12
Romanov Hanedanı’nın Silinmesi	13
İspanyol Kraliyet Ailesi Kan Kaybediyor	17
II. Dünya Savaşı’na Hemofilinin Etkisi	20
Sonuçlar	23
2. İrlanda Patates Mantarı	25
Politika ve Büyük Kıtık	27
Bir Lokma Küf	31
Büyük Kıtığın Nedeni	37
Sonuçlar	41
3. Kolera	45
Nedeni	46
Sınırlama	51
Karantina	55

Florence Nightingale Efsanesi ve Mirası	59
Tedavi	64
Sonuçlar	66

4. Çiçek: Benekli Canavar

Çiçek Yayılıyor	71
Etken	75
Çiçek Hastalığına “Yakalanmak”	76
Variolasyon ile Kontrol, Aşı ile Eradikasyon	77
Aşılanma Nasıl Etki Eder?	82
Bağışıklık Nasıl İşler?	85
Atenüasyon (Zayıflatma) ve Bağışıklama	88
Sonuçlar	89

5. Hıyarcık Vebası (Bubon Vebası)

Etken	96
Karantina Yoluyla Kontrol	99
Geçmişin Kaygıları	101
Günümüzün Kaygıları	107
Sonuçlar	110

6. Frengi: Büyük Çiçek Hastalığı

Kökenler	119
Klinik Belirtiler	123
Büyük Çiçek’e “Yakalanma”	127
Kemoterapi	128
Direnç	134
Frengi ve Sosyal Yenilikçiler	136
Günümüzün Kaygıları	139
Kontrol	141
Sonuçlar	143

7. Verem: İnsanlığın Belası

Kökenler	147
Keşif	157

Hastalık	161
Korunmanın Başlangıcı	165
Tüberküloza “Yakalanma”	167
Veremin Kontrolü	168
Kurtarıcı Olarak Antibiyotikler	173
Tüberküloza Karşı Bir Aşı	176
Sonuçlar	177

8. Sıtma

Kökenler	186
Hastalık	188
Sıtmaya “Yakalanmak”	192
Kontrol	194
Kemoterapi	195
Bulunamayan Sıtma Aşısı	198
Sonuçlar	199

9. Sarıhumma: Safran Renkli Bela

Hastalık	204
Kökenler	205
Kontroldeki Yetersizlik ve Louisiana’nın Satın Alınması	208
Sarıhummaya “Yakalanma”	211
Başarılı Kontrol ve Panama Kanalı’nın Yapımı	217
Aşı	220
Sonuçlar	222

10. Grip

Etken	224
Grip Kontrolünü Engelleyen Antijenik Sürüklenme ve Kayma	228
Pandemiler ve Patojenlik	233
Kontrol	237
Sonuçlar	243

11. AIDS: 21. Yüzyılın Vebası

Etken	246
Aksak Bir Bağışıklık Sistemi	249
Kalıtsal Direnç	252
HIV “Kapmak”	253
Pan’dan Pandemiye	254
Kemoterapi	258
Kontroldeki Yetersizlik	261
Davranış Biçimleriyle Kontrol	266
Sosyal Bağlam	267
Sonuçlar	269

Sonsöz	275
Notlar	281
Dizin	289

Sunuş

Mikrobiyoloji, günümüzde temel bilimler içinde hak etmiş olduğu yeri almış bulunuyor. 20. yüzyılın sonlarında mikrobiyolojinin, içinde yer aldığı biyolojiden ayrılması gerekliliği bilim âleminde kabul görmüştür. Bunun sonucunda, geçen yüzyılın ilk yarısında oluşturulmuş olan IUMS (International Union of Microbiological Societies-Uluslararası Mikrobiyoloji Dernekleri Birliği) tüm temel bilimlere ait birliklerin üye olduğu ICSU (International Council of Scientific Unions-Uluslararası Bilim Birlikleri Konseyi) tarafından üyeliğe kabul edilmiştir. Bu durumun gerçekleşmesinde, mikrobiyoloji biliminin konusu olan mikropların etkinliklerinin ve de mikrobiyolojiyi çalışma alanı olarak seçen bilim insanlarının çalışmalarının yeri yadsınamaz. Bu minik canlıların insan yaşamındaki olumlu katkıları toplumda pek bilinmemekte, oysa insanda neden oldukları hastalıklar (enfeksiyon hastalıkları, bulaşıcı hastalıklar) dikkat çekmektedir.

Dünyanın en büyük mikrobiyoloji derneği olan ASM (American Society for Microbiology-Amerikan Mikrobiyoloji Derneği) yayınları arasında, mikropların tüm dünyaya, birey olarak insan yaşamına ve toplumlara etkilerini araştıran çalışmalara da yer verilmektedir. Bunlardan birisi olan *Twelve Diseases That Changed Our World* kitabını okuduğum zaman Türkçeye çevrilerek yayımlanmasının uygun olacağını düşünmüştüm. Bugün bu, elinizdeki kitapla

gerçekleşmiş bulunuyor. Daha önce birlikte çeviriler yapmış olduğumuz Prof. Dr. Emel Tümbay ve Prof. Dr. Mine Anđ Küçüker bu kitabı da, her zamanki gibi, başarılı ve titiz bir çalışmayla yayına hazırlamışlardır; kendilerini içten kutluyorum. Mümkün olduğunca geniş bir okuyucu kitlesine ulaşması hedeflenen bu eserdeki kelime tercihleri de bu amaç doğrultusunda yapılmıştır. Örneğın, bilimsel yazılarımızda “infeksiyon” olarak kullandığımız kelime, toplumumuzda yerleşmiş şekliyle “enfeksiyon” olarak kullanılmıştır.

California Üniversitesi emekli öğretim üyesi Irwin W. Sherman, Türkçeye kazandırılan bu eserinde, dünyayı değiştirmiş olan on iki hastalığı, insan topluluklarına etkileri yönünden ayrıntılarıyla incelemiştir. Ele aldığı hastalıklar arasında yer alan kolera, çiçek, veba, frengi, verem, sıtma ve grip geçmişte yurdumuzda insan sağlığını tehdit etmiş olan önemli bulaşıcı hastalıklardır. Cumhuriyetimizin kuruluşundan sonra yapılan başarılı çalışmalarla, tüm dünyada olduğu gibi yurdumuzda da ortadan kaldırılmış olan çiçek hastalığının dışında, kolera, veba, frengi, sıtma ve verem artık yurdumuz için eskisi kadar önemli sağlık sorunları değildir, ancak bu hastalıkların “yeniden önem kazanmaması” için gerekli önlemler hiç aksatılmadan sürdürülmelidir.

Kitabın, ülkemizde mikroplara ve mikrobiyolojiye ilginin artmasında katkısı olacağına inanıyor ve kitabı yayımlayan Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları’nı içten kutluyorum.

Prof. Dr. Özdem Anđ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Giriş

Hastalıkların tarihe olan etkileri konusunda zengin bir literatür vardır. Bu literatürde hastalıkların Batı medeniyetlerini nasıl etkilediği kayıtlıdır: 14. yüzyılda veba, Malthus kuramı kördüğümünü çözmüş ve Avrupa topluluklarının yeniden yapılanması için itici güç olmuştur; genetik hastalıklar, geçen iki yüzyıl içinde İngiliz, İspanyol ve Rus kraliyet ailelerinin yazgısını değiştirmiş ve Lenin, Franco ve Hitler'in iktidara gelmesinde etkili olmuştur. Son yüz yıl içindeyse hastalık bulaşmasını kolaylaştıran durumların, toplulukları nasıl kırıp geçirdiğine, panik yarattığına ve ayrımcılığı körüklediğine şahit olduk. Bir hastalığın, büyük ölçekli sosyal ve politik değişikliklere yol açabildiğinin ve toplumsal gerginlikler yaratıp alevlendirebildiğinin acı bir şekilde farkındayız. Geçmişte hastalıklar, Amerika ve Afrika'da sömürgeciliğin yayılmasında rol oynamış, demografik baskı ve açlık nedeniyle de İrlandalıları kitlesel göçe zorlamıştı; ileride, başka bir hastalık, başka yerlerde ve başka şekillerde aynı şeyi yapabilir.

Hastalıkların tarihi perspektifleri, bizim ve elbette atalarımızın, “salgın hastalık” saldırılarında hayatta kalma ve bunların bazı sonuçlarından korunma yöntemleri konularını daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Örneğin, göçmenler ile yerleşiklerin karşı karşıya gelmesi, farklı yaşam tarzına sahip olanların uğradığı ayrımcılık, ehliyetsizleştirmeye ve ölüme bağlı sosyal ve politik çöküşler. Aynı derecede önemli

ve çok gereksinim duyulan bir diğ er husus da hastalıkların kontrol   için yapılan girişimlerin incelenmesi ve halk sağlığının nasıl iyileştirilebildiğinin   ğrenilmesidir. Kısacası, bu kitabın konusu, geçmişteki beklenmeyen salgınlardan çıkardığımız veya çıkarmamız gereken dersler ve bu bilgilerimizi gelecekteki salgınlar karşısında ne   l  de kullanabileceğimizdir.

SARS ve AIDS'in neden olduğu son pandemiler (bulaşıcı bir hastalığın ortaya çıkması) yaşamlarımızı olduğu kadar, gelişmiş ve gelişmekte olan   lkelerin politik ve ekonomik geleceklerini de etkileyebileceğini açıkça göstermiştir. 2004'te, kuş gribi tüm dünyaya yayılıp milyonlarca evcil kanatlının ve 113 insanın   l m ne yol a tığında alarm zilleri  almaya başlamıştı. 1918'de ve 1920'de on milyonlarca insanın   l m ne neden olan grip salgını gibi bir salgının yaşanmaması için kuş gribinin yayılmasına karşı alınması gereken önlemler sorgulandı. 2006'da, Batı Afrika'yı vuran kolera 20.000 insanın hastalanmasına neden olurken Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocuklukta aşılanma nedeniyle tehlike oluşturmadığı d ş n len kabakulak Iowa'da ortaya çıktı ve hızla komşu eyaletlere yayılarak 1000 kişiyi etkiledi.

Bu beklenmeyen salgınlar bazı soruları da beraberinde getirdi. Hastalığın bulaşmasının   n n  kesmek için neler yapılmalıdır? Bir hastalığı frenlemek için neler yapılmalıdır ki koruyucu önlemler yerleşebilsin? Bu kafa karıştırıcı ve karmaşık soruların yanıtlanması gerekir. Geçmişteki hastalıkları listelemenin ve tarihi sonuçları üzerine konuşmanın, kamu açısından önemli bir anlamı yoktur. Kanımca, "gelecek felaketler" ile nasıl başa çıkacağımız sorusunun yanıtları, geçmişte karşılaşılan hastalıkların daha iyi kontrol ve daha iyi sağlık koşullarını nasıl yarattığının incelenmesiyle elde edilebilir.

Dünyamızda o kadar çok hastalık yaşanmıştır ki, burada tüm bunları ele almanın bir anlamı olmayacaktır. Aslın-

da böyle bir girişim hemen hemen olanaksız olup, yapılsa bile, okuyucuyu yoracaktır. Bunun yerine ben, tarihimizi şekillendiren bir düzine hastalık seçerek bu hastalıkların kontrol edilebilmesi için alınan önlemlere nasıl ulaşıldığı üzerinde durdum. Porfiri ve hemofili (1. Bölüm), İngiltere, İspanya, Almanya, Rusya ve Birleşik Devletler’de siyasal hayatı etkilemiştir; patates mantarı hastalığı (2. Bölüm), Birleşik Devletler’in politikasını değiştirecek göç dalgalarına neden olmuştur. Kolera (3. Bölüm), hijyen önlemlerinin alınmasını teşvik etmiş, hemşireliğin gelişmesine yardımcı olmuş ve ağızdan sıvı tedavisinin bulunmasına neden olmuştur. Çiçek (4. Bölüm), hastalığın ortadan kalkmasını sağlayan aşının bulunmasına yol açmıştır. Veba (5. Bölüm), karantina önlemlerinin geliştirilmesini sağlamış ve verem salgınları (6. Bölüm), zayıflatılmış canlı aşılarda geliştirilmesine neden olmuştur. Frengi (7. Bölüm), kimyasal ilaç tedavisinin kapılarını açmış; sıtma ve sarıhumma (8. ve 9. bölümler), vektör kontrolünün temelini oluşturmuştur. Ne var ki, dünyayı saran iki salgın –grip (10. Bölüm) ve HIV/AIDS (11. Bölüm)– henüz kontrol altına alınamamıştır. Bunun nedenlerini bu kitapta açıklamaya çalıştım.

Bu kitabın mesajı basittir: Geçmiş salgınları anlamak, gelecekteki salgınlara daha iyi hazırlanmamızı sağlayabilir. Seçilen on iki hastalık, hastalığa bakış şeklimizi değiştirmenin yanı sıra bunların genel anlamda tüm hastalıkların yayılmasını önlemek için kamusal sağlık önlemleri alınmasına ve başka girişimlerde bulunulmasına yol açtığını göstermektedir. “Gelecek felaketler” konusundaki korku ve kafa karışıklığını ortadan kaldırmak için, kontrol altına alabildiğimiz hastalıklarda başarıya ulaşma yollarımızı, diğerlerinde ise başarısızlıklarımızı anlattım. Bu kitabı genel okuyucu için yazmamın nedeni, beklenmeyen bir hastalığın önümüze koyabileceği sıkıntılara karşın, geleceğin umutsuz ve umarsız olmadığını göstermektir.

I

Miras Hastalık: Porfiri ve Hemofili

“Hayat adil değildir. Kimileri hasta, kimileriye sağlıklıdır.” Bu sözleri 1962’de Amerika Birleşik Devletleri Başkanı John. F. Kennedy söylemiştir. Kennedy, elbette kendinden ve sağlığına ilişkin süregelen söylentilerden söz ediyordu. 40 yıl sonra tıbbi kayıtlar incelendiğinde, böbreküstü bezinin tehlikeli bir fonksiyon yetmezliği olan Addison hastalığı, osteoporoz ve sürekli sindirim sorunları olduğu görülmüştür. Yaşamını sürdürebilmesi için, özellikle stresli dönemlerde, ağrı kesiciler (demerol ve metadon), uyarıcılar, sakinleştiriciler ve hormonlar (hidrokortizon ve testosteron) verilmiştir. Başkan Kennedy’nin fiziksel rahatsızlıklarının, Küba füze krizindeki tutumunu veya politik kararlarını etkileyip etkilemediği konusunda kuşkular sürmektedir. Ancak Büyük Britanya Kralı III. George, Kraliçe Victoria’nın çocukları ve torunları, Rus Çarı II. Nikolay, İspanya’da XIII. Alfonso ve General Franco’nun yanı sıra dolaylı da olsa Nazi Almanya’sı yöneticileri gibi pek çok dünya liderinin hastalıkları tarihsel değişikliklerin tohumlarını atmıştır.

Porfiri

Monarşide Delilik

İskoçya Kraliçesi Mary’nin (hd. 1542-1587) gizemli bir rahatsızlığı vardı. Yirmi dört yaşındayken şunları yaz-

mıştı: “Sıklıkla şiddetli ağrılar çekiyorum... ağrılar kafama kadar yayılıyor... mideme kadar inip iştahımı kesiyor... midem bulanıyor, kusuyorum... yazımın kusuruna bakmayın, kolum öylesine güçsüz ki... bu tam bir işkence.” 1570’te bir kriz daha geçirdiğinde hekimi belirtileri şöyle aktarmıştı: “Yan tarafındaki korkunç ağrılar her hareketiyle, hatta nefes alırken bile artıyordu. Durmaksızın, altmışı aşkın kez kustu ve sonunda ağzından kan geldi. Hezeyanlar başladı, iki gün sonra görme ve konuşma yetisini kaybetti, arka arkaya kasılma nöbetleri geçirdi, birkaç saat bilinçsiz kaldı ve öldüğü zannedildi. Ancak on gün içinde ayağa kalktı. Huzursuzluk ve melankoli atakları, kasılma nöbetleri geçiriyor; üşüyor, titriyor, yutma güçlüğü çekiyordu. Sesi değişmiş, kol ve bacakları yazı yazamayacak, yürüyemeyecek ve hatta yardım almadan ayakta duramayacak kadar güçsüzleşmişti.” Belirtiler hızla ortaya çıktığından saraydaki bazı kişiler onun zehirlendiğini düşündü. Kimilerine göreyse histerikti. Büyük bir olasılıkla, Kraliçe Mary ne zehirlenmişti ne de histerikti; o ve onun soyundan gelen pek çok kişi (Britanya kraliyet ailesinin bir laneti olarak) dünya tarihini değiştirecek kalıtsal bir hastalığa sahipti.

Doğumuyla birlikte İskoçya kraliçesi olan Mary Stuart üç yaşındayken Fransa tahtının varisi Prens Francis ile nişanlandı; on beş yaşında evlendiğinde kocası artık Kral II. Francis idi ve böylelikle hem Fransa hem de İskoçya kraliçesi oldu. Ancak bu ihtişam uzun sürmedi; evliliklerinin ertesini yılı II. Francis beklenmedik bir şekilde öldü. Bunun üzerine Mary İskoçya’ya döndü ve İngiliz kraliyet ailesiyle bağı olan Henry Stuart’la (Lord Darnley) evlendi. Mary, tarihçilerin sarhoş ve embesil olduğunu söylediği Lord Darnley’ye devlet işlerinde güvenmiyordu. Danıştığı çok sayıda erkek sekreteri vardı. Mary’nin gözde sekreterlerinden David Rizzio’yu çok kıskanan Darnley onu öldürtmeyi planladı. Ancak ertesini yıl hayatını kaybeden Darnley oldu;

yaygın inanç, Dördüncü Bothwell Kontu James Hepburn ve kraliçenin bu suikastı birlikte planladığıydı. Mary çok geçmeden Bothwell ile evlendi. Evliliğin yanı sıra Mary'nin körlük, depresyon, konuşamama ve ayakta duramama akselerinden rahatsız olan İskoç soyluları kraliçeyi tahttan feragat etmeye zorladı. Mary, İngiltere'ye sığınıp kuzeni Kraliçe I. Elizabeth'in koruması altına girdi. Ancak İngiltere'de nankör ve hain bir konuk olan Mary, Elizabeth'i öldürmeye yönelik bir komplo içinde yer aldı. Komplonun ortaya çıkarılması sonucu Mary 1587'de kafası kesilerek idam edildi.

I. Elizabeth 1603'te ölünce yerine Mary'nin oğlu İskoçya Kralı IV. James, İngiltere Kralı I. James olarak tahta geçti. Kralın annesininkine benzer bir hastalığı vardı. Doktoru Sir Theodore de Mayerne'e göre, "Göğsünde ağrılarla kıvranıyordu... ateşler içinde yanıyor, hiçbir şey yiyemiyor, neredeyse hiç uyumuyor, aniden kusuyordu. Kusma o denli şiddetliydi ki yüzünde iki veya üç gün kalan kırmızı lekeler oluşuyordu. Sık sık kolikten mustarip oluyordu. Melankolisine ve geceleri gelen kasılmalarına kusma ve ishal eşlik ediyordu. Bacakları öylesine ağrıyordu ve güçsüzdü ki yürürken vücudu çarpılıyordu... 1616'da, dört ayı yatakta veya bir iskemle üzerinde geçirmek zorunda kaldı... 1619'da... hemen terliyor; sıklıkla vücudunda bereler ortaya çıkıyordu. Aşırı duyarlılık gösteriyordu ve ağrıya tahammül edemiyordu... İdrarının rengi Alicante şarabının kırmızısı gibi olmuştu." Üzerinden bu kadar uzun süre geçen tıbbi durumlara konulacak tanılar kesin olmamakla birlikte, İskoçya Kraliçesi Mary, oğlu Kral James ve onların soyundan gelen birçok kişinin gizemli hastalığı muhtemelen porfiriydi. Hastalığın Yunanca mor anlamındaki "porphuros"tan gelen adı, kırmızı-mor renkli idrara atfen verilmiştir.

Porfiri, alyuvarlarımıza renk veren ve kan akciğerlerden geçerken oksijen moleküllerini yakalayan hemoglobin pigmentinin, vücut tarafından üretilmesiyle ilgili kalıtsal metabolik bir bozukluktur. Hemoglobin, globin adı verilen bir protein ve onun bağlandığı hem adlı protein olmayan bir molekülden oluşur. Hem, porfirin adı verilen halka şeklindeki bir yapı içinde bulunan bir demir kompleksi olup alyuvarlar ve karaciğerde sentezlenir. Bu olayın tam tersi, diğer bir deyişle, demiri açığa çıkaran hem maddesinin parçalanmasıyla safra pigmentleri ortaya çıkar. Safra pigmentleri safra kesesinde depolanır ve deterjan gibi etki gösterip yağları emülsiyon haline getirerek sindirimi kolaylaştırır ve ayrıca dışkıyı kahverengiye boyar. Sekiz basamaklı hem sentezinin herhangi bir basamağında bir engelleme olduğunda hem oluşamaz ve porfirin ara ürünleri vücutta çeşitli dokularda birikir.

Hem maddesinin oluş basamakları, üzerinde sekiz su çarkı bulunan bir akarsu olarak düşünülebilir. Her su çarkı, hem ara ürünlerini, yani porfirinleri üreten bir hücrenel fabrikadır. Akışı kontrol etmek için her su çarkının önüne bir bent kapağı konulmuştur. Çarkın dönebilmesi için her bent kapağı bir bekçi tarafından açılmalıdır. Bekçi benti açamadığında suyun akışı kesilir ve su, çarkın arkasında birikerek taşar. Aynı şekilde, hem sentez metabolizması yolunda bent bekçileri, enzim olarak tanımlanan sekiz biyolojik katalizördür; bunlar metabolik basamaklarda ara ürünlerin kontrollü bir şekilde akışını sağlar. Eğer bir bent bekçisi “çark başında uyuya kalırsa”, diğer bir deyişle, belirli bir enzim uygun şekilde işlevini yerine getiremezse (veya yoksa), hem sentezine giden yol engellenmiş olur ve engelin önünde porfirinler birikir. Bu yüksek miktardaki porfirinler, tam moleküler temeli bilen-

mese de, kirli işlere dalıp karın ağrısı ve nöropsikiyatrik belirtilere (Mary ve James'te görülenler gibi) neden olur. Derideki porfirinler ultraviyole ışığıyla karşılaşınca “heycanlanır” ve bu şekilde moleküler oksijenle reaksiyona girip oksijeni aktive eder; bu durum, deride kızarıklık, su toplamış kabarcıklar ve yara dokusu oluşumu ile kendini gösteren hücre ölümüne neden olur. Hastalık atağı sırasında porfirinler idrara da geçer. Porfirili hastanın taze idrarı renksizdir, ancak hava ve ışık ile uzun saatler temas sonrası Porto şarabı rengini alır.

I. James annesi Kraliçe Mary'den porfiriye nasıl aldı? Hastalık bulaşmayla değil, kalıtsal olarak geçti. Porfiri, otozomal baskın olarak geçer, yani X veya Y kromozomu ile değil, diğer 44 kromozomdan biriyle geçirilir. Hatalı genin tek bir kopyası vücutta önemli etkiler yapar. Eğer anne-babadan biri hatalı geni taşırsa, ortalama olarak çocuklarının yarısı da geni taşıyacaktır. Bu gen hatalı bir enzimi kodlar ve porfiriye neden olur. Çoğunlukla hastalık, hem sentezinin üçüncü basamağında (veya bazen yedinci basamağında) bir karaciğer enzimindeki kısmi yetersizlikten ortaya çıkar. Porfirinin görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir, ancak her iki cinsiyette de belirtiler ergenlikten önce nadiren görülür. Günümüzde hastalığın tedavisi bulunmaktadır ve diyetle porfirinlerin aşırı üretimi kontrol altına alınabilir. Ancak Kraliçe Mary ve Kral James zamanında bu tedaviler yoktu.

İngiliz Kraliyet Ailesindeki Lanet

Porfirinin şeceresi İskoçya Kraliçesi Mary'ye kadar uzanmaktadır. Mary'nin torunu olan Galler Prensi Henry Frederick'in (I. James'in en büyük oğlu) kalıtımla porfiriye aldığına inanılmaktadır. Kardeşi Charles taht için bir sonraki sıradaydı (I. Charles olarak 1625-1649 arasın-

da hüküm sürmüştür) ve porfiriye düşündüren belirtiler kendisinde yoktu. I. Charles'ın Henrietta Anne adlı kızı Fransa Kralı XIV. Louis'nin kardeşiyle evlenip Orléans Düşesi oldu. Porfiri belirtileri gösteren düşes yirmi altı yaşında beklenmedik bir şekilde öldü. I. Charles'ın hayatta kalan en büyük oğlu II. Charles porfirili gibi görünmüyordu. Ancak meşru çocuğu olmadığından, yerine kardeşi II. James geçti. II. James'in kızı Mary, Oranj'lı William (Hollanda yöneticisi) ile evlenmişti. Kral William 1688'de İngiltere'yi istilaya çağrıldı ve ülkesini terk etmek zorunda kalan II. James Fransa'ya sığındı. Böylelikle Mary (II. James'in kızı) ve William hem İngiltere hem de Hollanda'da hüküm sürdüler. Mary porfirili gibi görünmüyordu. 1694'te çiçekten ölünce William tek hâkim olarak kaldı. William 1792'de ölünce, Mary'nin kız kardeşi Anne kraliçe oldu. Kraliçe Anne hazımsızlık, histeri, depresyon nöbetleri, kasılmalar ve kas zafiyetinden mustarıptı. Kraliyet ailesinin bu malul kişisi o kadar güçsüzdü ki otuz dokuz yaşında kendi taç giyme törenine taşınması gerekti. En uzun yaşayan çocuğu Gloucester Dükü William Henry'den daha uzun yaşayarak kırk dokuz yaşında, girdiği koma sonrasında hayatını kaybetti. Ölümü sonrası ülkede kendi ailesinden gelen Protestan bir varis olmadığından taht Stuart Hanedanı'ndan Hannover Hanedanı'na geçti. Hannover Hanedanı, I. James'in kızı (ve İskoçya Kraliçesi Mary'nin torunu) ve Bohemya Kralı'nın karısı Elizabeth'e dayanıyordu. Elizabeth porfiri belirtileri göstermiyordu, ancak hatalı geni, İngiltere Kralı I. George'un babası olan Hannover Elektörü Ernst August ile evlenen kızı Sophia'ya geçirmiş olabilirdi. Hem I. George hem de II. George sağlıklıydılar, ancak II. George'un torunu III. George pek çok porfiri belirtisine sahipti.

“III. George'un Deliliği” adlı oyununda Alan Bennett kralı şöyle konuşturuyor:

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

"Neden titriyorsun? Üşümüyorum. Vücudum sıcak. Yanıyorum. Hayır, yanmıyorum. Yanan vücudum. İçinde kilitleyip kaldım... O halde gömleğimi ver. Bu nasıl gömlek? Hayır. Sert. Bak dokun. Patiska gibi. Yelken bezi. Kıldan yapılmış gömlek... Bu çoraplar bana uygun değil. Onlar da kaşındırıyor. Tüm içim yanıyor. Kol ve bacaklarım ateşle çevrilmiş gibi. Ancak yenilme-yeceğim... Tanrım, her yanımda kramplar, istakozlar kemiklerimi kırıyor, karnımda taşlar var." Sonra kralın iki hizmetçisi araya girer: "Bak. Ne? Mavi. Ben mor derim. Sen ve ben renksiz işeriz. Kral ise mor işiyor... Majesteleri hastalandığından beri idrarı mavi." Kral devam eder: "Huzur! Hiç huzurum yok! Amerika'yı kaybettiğimizden beri huzurum yok... Bizim olan. Benim olan. Kaybedilen cennet. İsyan borusu çalıyor. Amerika'yı kaybettik. Yakında Hindistan'ı, Batı Hint Adaları'nı, hatta İrlanda'yı kaybedeceğiz. Tüylerimizi tek tek yoluyorlar. Elimizde kala kala bu ada kaldı, büyük bir devlet çürüyüp mahvoldu. Aklımı kaybetmiyorum; aklım beni kaybediyor. Bilmiyorum. Bilmiyorum. Delilik böyle bir azap değil. Delilik yarı körlük değil. Deliler ayakta kalabilir. Ayakları kayar. Dans ederler. Ve ben konuşuyorum. Konuşuyorum. Kelimeleri duyuyorum, o halde kelimeleri söylemeliyim. Kafamı kelimelerden arındırmalıyım. Bir şey oldu. Bir şey yolunda değil. Oh... Tanrım, lütfen aklımı başıma getir veya merhametin aşkına beni hemen öldür."

Kral III. George inatçı ve davranışları önceden kestirilemeyen biriydi. 1765'te yirmi altı yaşındayken sağlığı bozuldu; ancak deliliğin de buna eşlik ettiğine ilişkin bir bilgi yoktur; hastalığının porfiri veya başka bir hastalık olup olmadığı da belli değildir. 1775'teki Amerikan Bağımsızlık Savaşı'nı hızlandıran kralın porfiri hastalığından çok, halkın karşı olduğu Damga Yasası'nın 1765'te yürürlüğe girmesinde Başbakan Lord North'a arka çıkmasıdır. "Kralın yanlış kararı barışçıl bir çözümü önlemiş olabilir, ancak bu hatada bakanların, Avam Kamarası üyelerinin çoğunun ve İngiltere halkından pek çok kişinin de payı vardır."

1765-1781 yılları arasında süren Bağımsızlık Savaşı'nda Amerikan kolonilerinin elden çıkması “kraliyet hastalığı”na bağlı gibi görünmese de, aynı şey İrlandalılar ve İngilizler arasındaki husumet için söylenemez. Bu yıllarda İrlanda'da Protestan göçmenler ve Katolik yerliler barış içinde birlikte yaşıyorlardı, ancak Dublin Parlamentosu'nda yer verilme-yen Katolikler, Fransa'nın desteğiyle 1798'de isyan ettiler. İsyan bastırıldı ve Başbakan William Pitt, Dublin Parla-mentosu'nun kendisini feshetmesini ve Britanya ile birlikte kurulacak yeni parlamentoda Katoliklerin de yer almasını önerdi. Kısacası, Pitt (ve Britanya) Katoliklerin eşit hak-lara sahip olmasına kendini adanmıştı. Ancak Pitt, kendini “Protestanların Koruyucusu” olarak gören III. George'a bu konuda bilgi vermedi. Kral, Katoliklerin eşit haklara sahip olmalarına karşı çıktı ve Pitt istifa etti. On gün sonra III. George büyük bir olasılıkla akut bir porfiri atağı geçirdi. Bir ay sonra iyileştiğinde Pitt'i tekrar göreve çağırdı. Pitt de kral yaşadığı sürece Katoliklerin eşit hakları konusunun hiç açılmayacağı sözünü verdi. Böylelikle konu yirmi sekiz yıl rafa kaldırılmış ve Pitt'in İrlanda için yaptığı uzlaşma planı suya düşmüş oldu. Sonuçta, İrlanda Katoliklerinin Britanya ile birleşmesi, düşman ve baskıcı Protestan egemenliğine yol açtı. Kral George'un “deliliğinin” de rolü olan İrlanda sorunu 250 yıldır sürmektedir.

Kral George'un 1788'den önce geçirdiği hastalıklar sıra-sında porfiriye ilişkin belirtiler göstermediği ileri sürülse de, kralın yirmi dört yaşında olduğu 1762 ile altmış altı yaşında olduğu 1804 yılları arasında sekiz porfiri atağı geçirdiğini düşünenler de vardır. Kralın 1810'da geçirdiği atak iki yıl sürecek yeni bir “delilik” süreci başlattı; oğlu Galler Prensi 1811 tarihli Naiplik Yasası'na göre kral naibi oldu. Naip prens, kralın iyileşebileceği düşüncesiyle, bakanlarını değiş-tirmedi, ancak kral tekrar tahta geçecek kadar iyileşemedi. Kör ve sağır olarak seksen bir yaşında hayatını kaybetti.

1968'de anne-oğul psikiyatristler Ida Macalpine ve Richard Hunter, III. George'un gösterdiği klinik belirtileri özenle inceleyerek normal dışı davranışlarının "delilik" (veya çağdaş anlamda manik-depresif psikoz) olmadığını, bunların gastro-intestinal belirtiler, dermatit ve demansla kendini gösteren metabolik hastalık porfiriyle uyumlu olduğunu ileri sürdüler. Macalpine ve Hunter'a göre kral "deli" değil "kötü" genlerinin kurbanıydı. Fakat şiddetli geçen ve geç ortaya çıkan kötürümlük atakları; karın, kol ve bacak ağrıları; yüksek nabız, uykusuzluk; geçici mental bozukluk ve renk değişikliği gösteren idrar gibi belirtilerin sebebi neydi? III. George'dan elde edilen bir saç teli örneğinin kimyasal analizine göre (2005) bu durum, 18. yüzyılda ateşi düşürmek için yaygın kullanılan arsenik ve/veya antimon içeren ilaçların (emetik tartar) sürekli alınmasına bağlıdır.

III. George'un oğlu IV. George'da da porfiriyle uyumlu belirtiler vardı. Galler prensi iken büyük bir olasılıkla porfiri olan kuzeni Braunschweig'lı Karoline ile evlendi. Tek çocukları Prenses Charlotte da büyük bir olasılıkla porfiri hastasıydı. Charlotte yirmi bir yaşında doğum yaparken, kısmen bu durumuna bağlı olarak yaşama veda etti. IV. George ölünce tahta IV. William adını alan kardeşi Clarence Dükü William geçti. William'ın meşru çocuğu olmadığından tahtın varisi, büyük olasılıkla porfiri hastası olan kardeşi Kent Dükü Edward idi. Ancak Edward kraldan önce ölünce, kızı Kent Prensesi Victoria tahtın varisi oldu. Victoria amcasından sonra 1837'de tahta geçti. Kraliçe Victoria'da porfiri yoktu, ancak bu bölümde daha sonra sözü edilecek olan başka bir kalıtsal hastalığı vardı. 1968'de Hannover Hanedanı'ndan gelen iki kadının porfiri olduğu bildirilmesine rağmen, İngiliz kraliyet ailesinin Victoria'dan sonra gelen üyelerinde porfiri belirtileri görülmemiştir. Günümüzde Windsor Hanedanı'nda porfiri yok gibi görünse de, Hannover Hanedanı 21. yüzyıla da bu hastalıkla girmiştir.

III. George'a akıl hastalarıyla aynı yöntemler uygulanıyordu: Deli gömleği giydiriliyor, baskı uygulanıyor, kupa çekiliyor, kanı akıtılıyordu. Ancak artık "deli kral"a yanlış tanı konulduğu bilinmektedir. III. George'un tahmini hastalığı porfiri ve onun sonucu yaşanan melankoli, depresyon, terlemeler ve mani nöbetleri, o zamanlar "deli işi" olarak tanımlanan psikiyatrinin kurulmasına neden olmuştur. Porfiriye bağlı kalıtsal "delilik" İngiliz monarşisinin ve Hannover Hanedanı'nın başına bela olmuş ve 500 yılı aşkın bir süre dünya tarihini etkilemiştir!

Hemofili

Kan Söyleyecek

Birleşik Krallık'ı 1837-1901 tarihleri arasında kraliçe olarak yöneten Victoria (d. 1819), Bolşevik Parti'nin iktidara gelmesinden kısmen sorumludur, Romanov Hanedanı'nın çökmesine katkıda bulunmuştur, İspanya'da General Franco'nun iktidara gelmesinde etkisi vardır ve hatta tartışmalı olsa bile, Almanya'da Üçüncü Reich'in yükselmesinde farkında olmadan rol oynamıştır. Bütün bunları politikaları veya orduları ile değil genleriyle yapmıştır. Kızlarını ve kız torunlarını Avrupa'daki kraliyet ailelerine evlilik yoluyla sokmuş, güçten düşüren ve ölümcül olabilcek bir hastalığın tohumlarını saçarak bu ailelerin bazılarında yıkıcı sonuçlara neden olmuştur.

Kraliçe Victoria'nın çocuklarına geçirdiği hastalık hemofiliydi. Hemofili (sözcük anlamı "kan sevgisi") kanın zamanında pıhtılaşmamasıdır. Bu bozukluk, kanın sıvı kısmı plazmada bulunan ve kanın pıhtılaşmasını sağlayan bir proteinin eksikliği nedeniyle meydana gelir. Normal kan 5-15 dakikada pıhtılaşırken hemofili bulunan kişilerde (hemofilyak) saatler ve hatta günlerce pıhtılaşma olmaz. Hemofilili kişi için tehlike, küçücük bir yara veya berenin

şiddetli ve kontrol edilemeyen iç kanamaya ve ölüme neden olabilmektedir.

Pıhtılaşma olmazsa kan yaradan sürekli akıp dolaşım sisteminin çökmesine yol açar; hasta kan kaybından ölür. Kanın pıhtılaşması, proteinler arası etkileşim basamakları yoluyla kan plazmasının eriyebilir bir proteini olan fibrinojenin erimeyen bir protein olan fibrin ipliklerine dönüştüğü karmaşık bir süreçtir. Bu pıhtılaşma basamakları tıpkı Ana Kaz tekerlemesi “Bu, Jack’in yaptığı evdir”e benzer: Jack’in yaptığı evdeki arpayı yiyen sıçanı öldüren bu kedidir. Pıhtılaşma basamaklarında ise: Bu, deride bir yaradır. Faktör VIII protrombini trombine çevirmeye başlayabilir; trombin fibrinojeni fibrine çevirdiğinde bu çapraz bağlı sonuç pıhtılaşmayı sağlar.

Hemofilyakların yüzde 85’inde pıhtılaşma faktörlerinden biri olan Faktör VIII, diğerlerinde ise Faktör V eksikliği vardır. Bu faktörlerin yokluğunda kişi ufak bir çarpma sonucu iç kanama geçirebilir veya erken yaşta kan kaybından ölebilir. Gebeliğin henüz sekizinci haftasında DNA hibridizasyon yöntemiyle hemofili tanısı konabilir, ancak Kraliçe Victoria zamanında böyle bir test yoktu. Son yıllarda hemofili hastaları normal plazmadan elde edilen konsantre Faktör VIII’in damar yoluyla verilmesiyle tedavi edilebilmektedir. 1960’tan sonra uygulanmaya başlanan bu tedavi şekliyle hemofilyakların yaşam süresi yaklaşık 20 yıldan 60 yılın üstüne çıkarılabilmektedir. Ancak hemofili tedavisi mümkün kılınırken bir yandan da Faktör VIII’in kana nakliyle bu gibi preparatlardan insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit virüsünün alıcıya bulaşma riski de arttı. Virüs bulaşmış preparatlardaki bu komplikasyon, 1986’da Faktör VIII geninin klonlanıp virüs bulunmayan doku kültürü hücrelerinde fazla miktarlarda “saf” Faktör VIII sentezlenmesiyle önlendi.

Hatalı Faktör VIII'e ne sebep olur? Mutasyonlara (DNA'daki tek bir nükleik asit bazındaki değişiklik) bağlı olarak ortaya çıkan Faktör VIII'in kısa bir versiyonu veya Faktör VIII'in tümüyle yokluğu şiddetli hemofiliye neden olabilir. Ancak, "yanlış" bir aminoasitin Faktör VIII'e girmesiyle oluşan mutasyonda ortaya hafif bir hemofili çıkar.

Hemofiliye "Yakalanmak"

Kraliçe Victoria bazı çocuklarına ve torunlarına hemofiliyi nasıl geçirdi? Daha da önemlisi kendisi nasıl taşıyıcı oldu? Cinsiyetimiz dölleme sırasında belirlenir. Somatik (vücut) hücrelerimizin her birinin çekirdeğinde 44 otozom ve bir çift cinsiyet kromozomu bulunur. Sperm ve yumurtaların oluşumu sırasında iki türlü sperm (biri X, biri de Y kromozomu taşır) olasıdır, ancak tek bir tip yumurta (bir X kromozomu taşır) ortaya çıkar. Doğacak yavrunun cinsiyeti, dölleyen spermın cinsiyet kromozomuna bağlıdır. Eğer dölleyen sperm X kromozomu taşıyorsa yavru dişi, Y kromozomu taşıyorsa yavru erkek olacaktır. X veya Y kromozomlarında bulunan genlere cinsiyet belirleyen genler adı verilir. Hemofiliye neden olan hatalı gen sadece X kromozomunda bulunur. Erkeklerde sadece tek bir X kromozomu bulunduğundan, Faktör VIII'e ilişkin hatalı geni taşırlarsa hemofili belirtileri gösterirler. Ancak kadınlarda iki X kromozomu bulunduğundan hemofili işaretleri göstermeleri için iki misli hatalı gen taşınmalıdır. Bu pek mümkün değildir, çünkü bir kişinin babasının hemofilili annesinin de taşıyıcı olması düşük bir olasılıktır. Üstelik hemofilili kadınlar, menstrüasyonun başlamasının ölümcül olması nedeniyle erişkinlik yaşına gelmeden ölürlər.

Hemofilili babalar çekinik geni bütün kızlarına geçirirler, fakat oğulları babadan X kromozomu değil Y kromozomunu aldıklarından, hastalık oğullarına geçmez. Taşıyıcı

anneler, diğerk bir deyişle, bir normal ve bir hatalı gen taşıyan anneler, hatalı geni yüzde 50 olasılıkla çocuklarına geçirirler; genin geçtiğı erkek çocuklar hemofilili, kızlar ise taşıyıcı olurlar.

Atalarında hemofili görülmediğinden, Kraliçe Victoria'nın ya embriyonik hücrelerindeki Faktör VIII geninde ya da anne veya babasının germ hücrelerindeki X kromozomunda bir mutasyon olduğu varsayılmaktadır. Kanıt olmamakla birlikte, bir başka olasılık, kendisinin hemofilili bir babanın gayrimeşru çocuğı olmasıdır. Kraliçe Victoria'nın, kocası Saksonya-Coburg ve Gotha Prensi Albert'ten dokuz çocuğı oldu. Victoria'nın üçüncü çocuğı ve ikinci kızı olan Prenses Alice (1843-1878) erken yaşta Hessen Prensi Louis ile evlendi ve ondan yedi çocuğı oldu. Bu çocuklardan biri olan ve üç yaşında pencereden düşerek ölen Frederick hemofililiydi. Prenses Alice en küçük kız kardeşi May ile birlikte 1878'de difteriden öldü. Alice'in altıncı çocuğı Alix annesi öldüğünde henüz altı yaşındaydı. Alix, Kraliçe Victoria'nın gözde torunuydu. Kraliçe, bir gün torununun Galler prensinin (daha sonra VII. Edward) en büyük oğlu Albert Victor (Clarence ve Avondale Dükü) ile evleneceğini umuyordu. Ancak Alix sağır ve akli melekeleri tam olmayan Albert Victor'dan etkilenmedi. Eğer bu birleşme gerçekleşseydi, Alix hemofili taşıyıcılığı nedeniyle hastalığı İngiliz kraliyet ailesine taşımış olacaktı. Alix hatalı genini, Rusya kraliyet ailesi Romanov Hanedanı'na aktararak hanedanın çökmesine katkıda bulunmuş oldu.

Romanov Hanedanı'nın Silinmesi

Alix, Çareviç Nikolay ile ilk kez on iki yaşındayken karşılaştı; beş yıl sonra tekrar karşılaştıklarında birbirlerine âşık oldular; 1894'te, Nikolay'ın babası Çar III. Aleksandr'ın ölümünden bir hafta sonra evlendiler. Victoria'nın soyun-

dan gelenlerde hemofili olduğu (oğlu Albany Dükü Prens Leopold ve torunu Hessen Prensi Frederick hemofiliden ölmüşlerdi) bilinmesine karşın, risk fazla dikkate alınmadı ve/veya güçlü bir kraliyet hanedanına (ve muhtemel bir ittifaka) evlilik yoluyla girmek sağduyuya üstün çıktı. Alix, yirmi altı yaşındaki Çar II. Nikolay ile evlenince Aleksandra Feodorovna adını aldı. 1895 ile 1901 arasında doğan ilk dört çocukları kızdı; bu durum Aleksandra'yı sinir hastası yaptı, çünkü bir çariçenin asli görevi Romanov Hanedanı'nı devam ettirecek bir erkek varis doğurmaktır. 1904'te, Aleksey adını verdikleri bir oğulları oldu. Aleksandra çok geçmeden oğlunun göbeğinden aşırı kan geldiğini görerek oğluna kalıtım yoluyla hemofilinin geçmiş olduğunu anladı. Özlemle beklediği oğlunun kırılğan sağlığı çariçenin her geçen gün biraz daha içine kapanmasına yol açtı. Varisine hastalığı geçirdiği gerçeği marazi saplantısı oldu. Aleksey'in durumu yakın aile bireyleri ve hekimleri dışında herkesten saklandı. Çünkü çar hem Kilise'nin hem de Rus halkının başı olduğu için böyle bir hastalık ilahi hoşnutsuzluk işareti olarak algılanacaktı. 1907 baharında Aleksandra "kutsal adam" rahip Gregoriy Rasputin (Sibirya'da 1860'lı yılların ilk yarısında doğmuştur) ile tanıştırıldı. Rasputin serseri görünümlü biriydi ve bunu olumlayacak davranışlar sergiliyordu: zevk ve eğlence düşkünü, alkolik, kaba, zampara ve ırz düşmanıydı. Ancak aynı zamanda karizmatik bir adam ve büyük bir hipnozcuymdu. Çariçenin Rus ruhuna duyduğu hayranlığı ve bu ülkenin sıradan insanların manevi annesi olma isteğini anlıyor ve onu yüreklendiriyordu. Daha önemlisi, hemofili ataklarında üzüntülü ve bazen histerik olan çariçeyi yatıştırıp sakinleştiriyor, böylelikle kanamanın durdurulmasına yardımcı oluyordu. Çar ve çariçenin ona olan güveni gittikçe artıyordu. Gerçekten de 1907'de Rasputin yatağın ayakucunda öylece durup dua ederek, Aleksey'i ölümün kıyısına getiren bir ataktan kurtarmıştı; bunu

yaparken de çocuğa bir kez olsun dokunmamıştı. Benzer şekilde, 1912’de sekiz yaşındaki Aleksey banyo küvetinde oynarken berelenmiş ve kanama başlamıştı; Aleksandra tekrar Rasputin’e başvurdu, o da bir telegraf çekerek her şeyin yoluna gireceğini bildirdi ve neredeyse mucizevi bir şekilde Aleksey iyileşmeye başladı. Sonuçta, çar ve çariçe sayesinde Rasputin gittikçe artan kişisel ve politik bir nüfuz edindi ve bundan hiç tereddüt etmeden yararlanmayı bildi.

Arşidük Ferdinand ve karısı Sophia’nın 28 Haziran 1914’te Saraybosna’da aşırı milliyetçi bir Sırp tarafından suikast sonucu öldürülmeleri Rus Devrimi’nin başlangıcının ve Romanov Hanedanı’nın sonunun işareti oldu. Avusturya-Macaristan İmparatorluğu varisi Ferdinand’ın vurularak öldürülmesinden üç gün önce Aleksey’in, babasının yatında merdivenden kayarak yaralanması ayak bileklerinde yoğun bir kanamaya yol açtı. Daha da kötüsü, Rasputin Sibirya’da yaşadığı kentte bıçaklanmıştı ve ağır hasta olan çareviçin yardımına koşacak durumu yoktu. Rasputin hasta yatağından şunları yazdı: “Baba [Nikolay] savaş planı yapmasın, savaş Rusya’nın ve sizin sonunuz olacak ve son adama kadar kaybedeceksiniz.” Nikolay, Rasputin’in önerisini dinlemedi ve ordusunu Avusturya’ya karşı harekete geçirdi. Almanya, Avusturya ve İtalya arasındaki Üçlü İttifak sonucu, Rusya Çarı Nikolay karısının kuzeni Alman İmparatoru II. Wilhelm’e karşı, II. Wilhelm de kuzeni Büyük Britanya Kralı V. George’a karşı savaşa girmiş oldu. Savaşın ilk yılında Rusya 4 milyon insanını kaybetti. Çar 1916’da başkomutanlığa getirildikten sonra durum tam bir felakete dönüştü. Bu durumdan da Nikolay şahsen sorumlu tutuldu. Nikolay başkomutanlık görevi nedeniyle St. Petersburg’dan uzaktayken ülkenin idaresi Aleksandra’ya kaldı. O, ülkeyi idare ederken Rasputin de onu idare ediyordu. Rasputin, çariçeyi etkisi altına alarak liyakatı bulunmayan çok sayıda kişinin devlet dairelerine alınmasını sağladı. Memurların

sıklıkla değıştirilmesi, yetersizliğin üzerine istikrarsızlığı ekliyordu. Rus halkı hem Rasputin'den hem de Aleksandra'dan nefret ediyor, özellikle Aleksandra'nın Alman kökenli olması vatan hainliğiyle suçlanmasına neden oluyordu. Cephede çok fazla askerin ölmesi ve Aleksandra'nın liberal reformların terk edilerek daha otokratik bir yönetime geçilmesi talebi, Rus halkının çardan daha fazla nefret etmesine yol açtı. Aralık 1916'da çar ve çariçeyi Rasputin'in etkisinden kurtarmak isteyen Prens Yusupov ve çarın kuzeni Grandük Pavloviç, Rasputin'i öldürdüler. Her ikisi de sürgüne gönderilerek cezalandırıldı ve bu olay Nikolay ile Romanov ailesinin diğer bireylerinin arasını açtı.

1917'nin başlarında St. Petersburg'da koşullar daha da kötüleşti; yiyecek ve yakacak sıkıntısı başladı. İnsanlar ekmek satın alabilmek için buz gibi soğukta saatlerce kuyrukta beklemek zorunda kaldılar. Artık sokaklarda isyan kazanları kaynıyordu. Nikolay şu emri verdi: "Başkentteki karışıklığın yarın durdurulmasını emrediyorum. Bu gibi karışıklıklar Almanya ve Avusturya'yla savaş halinde olduğumuz bu zor günlerde olmamalıdır." Artık çarın tarafında olmayan askeri birlikler emre aldırış etmedi; St. Petersburg'da konuşlu askerler de isyancılarla birlikte hareket ettiğinden çar bir sonuç elde edemedi. İsyancı gruplar şehri ele geçirip geçici bir hükümet kurdu. Geçici hükümet, Romanov Hanedanı'nın ülkeyi dikta yerine meşruti monarşiyle idare etmesini, bunun için Nikolay'ın yerini oğlu Çareviç Aleksey'e bırakmak üzere tahttan çekilmesini ve Grandük Mihail'in (çarın kardeşi) naip olmasını istediler. Ordu kumandanları da çarın tahtan çekilmesi gerektiğini düşünüyordu. Popüleritesini kaybetmiş ve son zamanlarda sağlığı bozulan çar bu teklifi en sonunda kabul etti. Ancak tahtı oğluna değil, kardeşi Grandük Mihail'e bıraktı ve böylelikle narin çareviçin taht yolunu kapamış oldu. Aleksey'i meşruti çar olarak kabul etmeye hazırlanan yeni hükümet,

Grandük Mihail'in Çar Nikolay gibi dikta rejimi uygulayacağından korktu. Gelişmeleri sezinleyen Mihail, çar ilan edilmesinden bir gün sonra tahttan çekildi. Anarşi başladı ve halka ekmek, toprak ve barış vaat eden Bolşevik Parti idareyi ele aldı. Çeşitli politik partilerin iktidar mücadelesi sürerken ülkede iç savaşın başlamasıyla geçici hükümet, çar ailesinin emniyetinden endişe eder oldu. 1917 baharında hükümet Büyük Britanya'ya çar ve ailesine sığınma hakkı vermesi için ricada bulundu, ancak çarın kuzeni V. George bu isteği reddetti. Bunun üzerine çar ve ailesi Sibirya'da Tobolsk'a, Bolşevikler başa geçtikten sonra Nisan 1918'de de Ural Dağları'ndaki Yekaterinburg'a gönderildiler ve 1918 yazına kadar buradaki İpatyeva Evi'nde hapis tutuldular. 16 Temmuz 1918'de Nikolay, Aleksandra, beş çocukları, aile hekimi ve üç hizmetçileri evin bodrumunda Bolşevikler tarafından kurşuna dizildi. Böylelikle 300 yıldan fazla süren Romanov Hanedanı son buldu. Çareviçin sağlık durumu, babasının tahttan çekilmesinden sonra meşruti çar olmasına imkân tanısaydı politik sistem yeniden bir dengeye kavuşabilir, Bolşevik devrim de yaşanmayabilirdi.

İspanyol Kraliyet Ailesi Kan Kaybediyor

Kraliçe Victoria'nın dokuz çocuğundan en küçüğü Beatrice 1857'de doğdu. Hemofili taşıyıcısıydı. Heinrich Moritz von Battenberg'le evlenip dört çocuğundan üçüne hemofili genini geçirdi; en büyük oğlu sağlıklıydı. İkinci oğlu Leopold hemofili hastasıydı. Leopold Kraliyet Piyade Alayı'na katıldı, ancak fiziksel güçsüzlüğü ve kusurları nedeniyle hiçbir zaman aktif görevde bulunmadı. Bir kalça ameliyatının ardından 1922'de hayatını kaybetti. Üçüncü oğlu Maurice (tartışmalı olmasına karşın) büyük bir olasılıkla hemofili hastasıydı; Kraliyet Silahendazları'na katıldı ve Ypres Savaşı'nda aldığı yaralar nedeniyle öldü. Tek kız çocuğu ve

hemofili taşıyıcısı Victoria Eugenie (Ena olarak da bilinir) İspanya Kralı XIII. Alfonso ile evlendi; Victoria Eugenie'nin sağlık durumu İspanya'nın politik istikrarını önemli derecede etkiledi.

Eugenie ile Alfonso'nun evliliğinden dünyaya gelen varislerin sağlıksız oluşları İspanya'da İngiliz aleyhtarlığını artırdı; İngilizlerin İspanyol kralına genetik bozukluğu olan bir eşi zorla kabul ettirerek İspanyol kraliyet kanını kirlettikleri düşünülüyordu. Ne yazık ki, İspanyol kraliyet ailesindeki hemofili hastalığının kaynağı olması nedeniyle Ena evliliğinde sorunlar yaşadı ve sonuçta boşandı. İspanya kâğıt üzerinde meşruti bir krallık olmasına karşın, gerçekte siyasi partiler çok zayıf olduklarından bakanlar kurulu üyelerini kral kendisi atıyordu. I. Dünya Savaşı'nın sonunda grevler, suikastler ve Fas'ta yaşanan askeri bozgun nedeniyle monarşi daha da güç kaybetti. 1923'te General Miguel Primo de Rivera darbe yaparak iktidarı ele geçirdi. Kral onu başbakan yaparak destekler göründü. Diktatörlük başlangıçta başarılı ve popülerken zamanla halk bir diktatörün idaresinde yaşamaktan bıktı. 1920'lerin sonlarındaki ekonomik istikrarsızlık nedeniyle Primo de Rivera da durumunu korumakta zorlandı. Bardağı taşıran son damla, halkın karşı olduğu bazı reformları yürürlüğe koyması üzerine ordunun desteğini kaybetmesi oldu ve 1930'da istifa etti. Kral da halkın desteğini kaybetti ve 1931'de ailesiyle birlikte gönüllü sürgüne gitti. İspanya cumhuriyet yönetimini seçti. Sonraki beş yıl boyunca çeşitli politik gruplar iktidar mücadelesine girişti; 1933'te ılımlı muhafazakârlar seçimle işbaşına geldi, ancak 1935'te solcular idareyi ele aldı. Bunun üzerine ordunun ileri gelenleri solcu hükümeti devirmek için planlar yapmaya başladı. 1936'da, 1920'lerdeki Fas savaşlarıyla adını duyuran Generalissimo Francisco Franco solculara karşı milliyetçi bir isyanın önderliğini yaptı. Franco'nun isyan için gerekçesi; komünizm, liberalizm ve ayrılıkçılık

yanlısı tüm düşmanlara karşı Katolik değerleri savunmaktı. Ancak politik durum isyanlar, katliamlar ve en sonunda İç Savaş (1936-1939) ile daha da kötüleşti. Franco rejimi başkaldırıya veya politik muhalefete izin vermedi; askeri rejime karşı olanlar tasfiye edildi, hapsedildi veya infaz edildi.

İspanya'daki monarşi yanlıları monarşiyi geri getirmesi için Franco'ya baskı yapmaya başladılar. Franco'yu destekleyen generaller gerçekte koyu monarşi yanlısıydılar. Ancak Franco liberal meşruti diktanın geri gelmesinin hem anti-Katolik hem de anti-milliyetçi olacağı endişesini taşıyordu. Ayrıca olası kraliyet varisleri halen sürgünde yaşıyorlardı. Hemofili genini büyük büyükannesi Kraliçe Victoria'dan almış olan en büyük oğul Alfonso halktan biriyle evlenmek için tahttan feragat etti; zaten hemofili hastası olması nedeniyle verasetten çıkarılması düşünülüyordu. Geçirdiği bir araba kazası sonrasında otuz bir yaşında kan kaybından öldü. Yine hemofili hastası olan en küçük oğul Gonzalo da on dokuz yaşında bir araba kazası sonucu durdurulamayan kanamadan hayatını kaybetti. Çocuklukta geçirdiği bir mastoidit ameliyatı nedeniyle sağır kalan ikinci oğul Jaime, durumu nedeniyle taht hakkından feragat etti. Son oğul Juan (şimdiki İspanya Kralı Juan Carlos'un babası) erişkin yaşa ulaşabilen tek sağlıklı oğul oldu. Özetle, potansiyel varislerin sayısı çok azdı. Franco idaresindeki milliyetçiler İtalya ve Almanya'nın desteğini alarak 1939'da zafer kazandı. İspanya, 1940'lardan itibaren, Franco'nun sevdiği deyimle "nasyonal Katoliklik" etkisinde kaldı. II. Dünya Savaşı'nda İspanya, Hitler ve Almanya'ya sıcak bakmakla birlikte, tarafsız kaldı. Ülke, taraf tutmaması ve Franco'nun faşizm yanlısı politikaları nedeniyle, savaştan sonra Müttefikler tarafından dışlandı ve bu durum İspanya ekonomisini kötü etkiledi. Ancak 1950'li yıllarda serbest piyasaya geçilmesi ekonomiyi toparlamaya başladı ve İspanya, Soğuk Savaş döneminde İngiltere ve Amerika

Birleşik Devletleri için stratejik önem kazandı. Franco, ekonomik ve askeri yardım karşılığı İspanya'da hava ve deniz üsleri kurması için Amerika Birleşik Devletleri'ne izin verdi. Bu durum, ülkede sanayinin gelişmesine yardımcı olurken ekonominin daha da düzelmesini sağladı. İspanya, 1955'te Birleşmiş Milletler'e kabul edildi. 1969-1973 arası yıllar reformcular ile muhafazakârlar arasında sonu gelmeyen iktidar mücadeleleriyle geçti. Madenciler ve işçiler greve gitti. Bask bölgesinde sorunlar arttı; artık Franco da yaşlanıyordu ve sağlığı iyi değildi. Çözüm 1975'te geldi: General Franco 20 Kasım'da öldü ve Juan Carlos (Don Juan'ın oğlu) 22 Kasım'da kral olarak taç giydi. Sonunda, Franco'nun 30 yıllık diktatörlük rejimi yerini, hayatı boyunca mücadele ettiği liberal meşrutiyete bıraktı.

II. Dünya Savaşı'na Hemofilinin Etkisi

Kraliçe Victoria'nın sekizinci çocuğu Leopold 7 Nisan 1853'te doğdu. Hemofili hastası olan tek erkek çocuktu. Kolayca bereleniyor, sık sık iç kanama nöbetleri geçiriyordu. Tuhaf bir postüre sahip kronik hastalıklı biri olarak yaşadı. Oğlunu çekici bulmayan Victoria şöyle diyordu: "Uzun boylu, giderek içine kapanıyor, sıradan görünümlü bir çocuk, yüzü çok soluk, akıllı ancak bir tuhaf, çekici değil ama komik." Victoria Leopold'dan o kadar utanıyordu ki çoğu kez onu sarayda bırakıp ailenin diğer üyeleriyle tatil çıkıyordu. Böylesi zamanlarda kendini okumaya veren Leopold, Kraliçe Victoria'nın en zeki çocuklarından biriydi. Oğlunun bu entelektüel becerisinin farkına varan kraliçe onu yirmi dört yaşındayken devlet arşivlerine ulaşma yetkisi olan özel sekreterlerinden biri yaptı. Kraliçe bu yetkiyi Leopold'un kardeşi Galler Prensi Edward'a tanımamıştı. Kraliçe Victoria 1881'de Leopold'a Albany Dükü unvanını verdi; ertesi yıl Leopold, Hollanda Kraliçesi'nin kız kardeşi Waldeck

Pransesi Helena ile evlendi. Albany Dükü ve Düşesi'nin, Pranses Alice adında bir kızı (hemofili taşıyıcısı) ve babasının merdivenlerden düşerek geçirdiği bir beyin kanaması sonucu otuz bir yaşında ölümünden kısa bir süre sonra dünyaya gelen Charles Edward Leopold adında bir oğlu oldu. Hemofili, Charles Edward Leopold'a babasından geçemezdi (bkz. s. 12-13). On altı yaşındayken amcası Edinburgh Dükü Alfred'den Saksonya-Coburg ve Gotha düklüğü miras kaldı ve Alman İmparatorluk Ordusu'nda general rütbesine yükseldi. I. Dünya Savaşı'ndan sonra Almanya'nın dağılmasını takiben düklikten feragat etti, ancak Deutsches Nazionalist Volks Partie (DNVP)'nin önde gelen üyelerinden biri olarak kendi partisi ile Nazional Sozialist (Nazi) Partie arasında ittifak sağlanmasına yardımcı oldu. 1933'te Adolf Hitler şansölye seçilince DNVP dağıldı ve birçok üyesi Nazilere katıldı. Charles Edward Leopold, Kahverengi Gömlekliler'e katılarak grup lideri oldu. 1936'da Hitler, onu Anglo-Alman Derneği başkanı olarak İngiltere'ye yolladı. Gerçek görevi ise iki ülke arasında ittifak olasılığını araştırmaktı. İngiltere'de kaldığı sürede kuzeni VIII. Edward ve yüksek düzey politikacılarla buluştu. 1936'nın başlarında VIII. Edward ile ilk buluşmasından sonra Hitler'e yeni kralın böyle bir anlaşmaya olumlu bakacağını ve anlaşmanın "İngiliz dış politikasının rehber ilkesi" olması için kendi nüfuzunu kullanacağını bildirdi. Dük o kadar ileri gitti ki VIII. Edward'ın konuyu Başbakan Stanley Baldwin'le konuşmak gereğini bile duymadığını bildirdi. Ancak dük güvenilir bir muhbir değildi ve iddiaları Almanya'nın İngiltere'deki elçisi Leopold von Hoesch tarafından asla doğrulanmadı.

Aralık 1936'da VIII. Edward, Amerikalı Wallis Simpson ile evlenmek için tahttan feragat etti (bu nedenle Windsor Dükü oldu). Ertesi yıl Windsor Dükü ve Düşesi Almanya'yı ziyaret ettiklerinde Hitler, Goering ve Goebbels ile buluşular ve dük Hitler'e Nazi selamı verdi. Edward'ın kuzeni

Charles Edward Leopold ziyaret şerefine bir gala yemeği düzenledi. Hitler ve Windsor Dükü arasındaki bu samimi ilişki, yeni kral VI. George ve hükümetinde II. Dünya Savaşı'nın patlamasından önceki yıllarda büyük şaşkınlık yarattı. Savaşın başlarında Almanya, Büyük Britanya'ya yıkıcı bir hava saldırısında bulundu. Başbakan Winston Churchill'e göre bu, İngiltere'nin işgal edilmesinin açılış hamlesiydi. Windsor Dükü'nün "birkaç politikacıyı kurtarmak için binlerce kişi ölmeden veya sakatlanmadan" savaşın sona erdirilmesini önerdiği konuşuluyordu. Hitler'in, dükü Almanya'nın yanında tutabilmek amacıyla kaçırmayı ya da ona rüşvet vermeyi bile düşündüğü söylentiler arasındaydı. Winston Churchill, dükü Alman etkisinden kurtarmak ve İngiltere'den uzaklaştırmak için onun Bahamalar'a vali olarak atanmasını sağladı. 1940 Temmuz ayının son günlerinde Hitler, araçlar yoluyla küstahça, Almanya zaferi kazandığı takdirde dükün İngiliz tahtına dönebileceğini söyledi; dükün bu öneriye yanıt verdiğine ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Dük, Bahama valiliğini kabul etmekte başlangıçta tereddüt etti; bunun bir nedeni de, Almanların çıkardığı dedikodulara göre, Bahamalar'a varır varmaz İngiliz Gizli Servisi tarafından öldürüleceğiydi. Sonunda, görevi kabul edip Ağustos 1940'ta Nassau'ya deniz yoluyla hareket etti.

Bu arada Charles Edward Leopold İngiltere'deki Alman taraftarı partinin gücü konusunda Hitler'e ümit verici abartılı raporlar gönderiyor, böylelikle İngiltere'nin Almanya ile ittifaka teşvik edilebileceği konusunda Hitler'in umudunu artırıyordu. Bu duruma bağlı olarak, Hitler'in 1940'ta İngiltere'ye yapacağı saldırıyı ertelediği öne sürülmektedir. Hitlerci tutumu nedeniyle Charles Edward Leopold ağır bir bedel ödedi: Savaşta iki oğlunu ve Almanya'nın Rusya bölgesindeki mülklerinin çoğunu kaybetti. Savaştan sonra Windsor Dükü ve Düşesi hayatlarının sonuna kadar Fransa'da sürgün olarak yaşadılar.

Victoria ve Albert'in pek çok çocuğu oldu. Çocukları gelin ve damat olarak Avrupa'daki hemen hemen tüm kraliyet ailelerine dahil oldular. Kraliçe Victoria, böylelikle çok sayıda Avrupa hanedanının sonunu getirecek olan tohumları saçmış oldu. Hemofili geni baskın değil, çekinik gen olarak geçirildiğinden ve ayrıca son zamanlara kadar geni taşıyan kişiler genç yaşta öldüklerinden Kraliçe Victoria'nın soyundan gelenlerin çoğunda bu gen kaybolmuştur. Meşruti monarşi ve cumhuriyet yönetimlerinin çoğalmasıyla bu gen artık dünya siyasetinde rol oynamamaktadır. Albany Dükü Prens Leopold ve İspanya Kraliçesi Victoria Eugenie'nin soyundan gelen bireylerin bazılarında söz konusu gen bugün hâlâ bulunabilir, ancak bu kişiler artık halk tabakasına mensupturlar ve Kraliçe Victoria'nın soyundan gelenlerle hanedan evliliği yapmayacaklardır. Diğer taraftan, baskın genle geçen porfiri halen bir kraliyet kuşağından diğerine aktarılsa da, geni taşıyan bu kişilerde Stuart ve Hannover hanedanlarında görülen şiddetli etkiler söz konusu değildir. Eğer günümüzdeki Windsor Hanedanı'nda şimdiye dek saptanmamış bir taşıyıcı yoksa kraliyet laneti porfirinin nihayet ortadan kalktığı söylenebilir.

Porfiri ve hemofili, hastalık ve kültürün ne denli iç içe olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin değerlendirilmesi; patates mantarı (2. Bölüm), ilaca dirençli verem (7. Bölüm), grip salgını (10. Bölüm) ve AIDS (11. Bölüm) gibi diğer hastalıkların ve bu hastalıklarla başa çıkılma yöntemlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Geçmişin dünyasına, porfiri ve hemofilinin neden olduğu “doğuş-tan hatalara” müdahale şansının bulunmadığı zamanlara bakacak olursak, bir hastalığın yıllar boyunca milyonlarca insanın hayatını dramatik bir şekilde nasıl etkilediğini görürüz. Bulaşıcı olsun veya olmasın, kritik bir zamanda ortaya

ıkan bir hastalık savaşların gidişatını, göçü dalgalarının yapısını, toplumun hastalara hangi gle baktığını ve ülkelere politik kaderlerini etkileyebilir. Aynı zamanda kişisel özgürlüklere dokunmadan halk sağlığının korunmasına ilişkin yeni stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilir. Porfiri, hemofili ve Başkan Kennedy'nin Addison hastalığı davetkr öykülerdir: Politik liderler ve kraliyet ailelerinin önde gelen yeleri hatalı genlere maruz kalmasalardı son 150 yılda dünyada olayların nasıl cereyan edebileceği konusunda farklı senaryolar üretmemize imkân tanır.

İrlanda Patates Mantarı

Saint Lawrence Irmağı'nın ortasındaki Grosse Île, görkemli tepelere yaslanmış pitoresk bir adadır. Aynı zamanda binlerce erkek, kadın ve çocuğun alıkonulduğu ve öldüğü bir yerdir. Grosse Île kampı, Kanada'daki koloni hükümetine Eski Dünya'dan, başta İrlandalılar olmak üzere bir grup hasta insanın Saint Lawrence Irmağı yoluyla geleceğinin bildirilmesi üzerine oluşturuldu. Bunun üzerine, Aşağı Kanada (Quebec'in o zamanki adı) Parlamentosu'nun 23 Şubat 1832'de aldığı kararla çoğunluğu ayaktakımından olan insanların, ülkelerinden getirdiklerine inanılan hastalıklar için Grosse Île bir tecrit kampı haline getirildi.

İngiltere'den Kanada'ya 1832'de göç eden yazar Susannah Moodie izlenimlerini şöyle aktarıyordu:

Görkemli ırmağa baştan sona baktım; bu kadar çok çarpıcı şeyin bir araya gelip böyle muhteşem bir bütün yarattığına hiç tanık olmamıştım! Doğa en seçkin özelliklerini böyle büyüleyici bir manzara yaratmak için cömertçe ortaya koymuştu. Önümde kayalık ada, doğu ucunda çiftlik evleri ve en batıda tepesinde telgrafhanenin olduğu geniş sarp kayalıklar... Adanın ortasında kolera hastalarının kaldığı çadır ve barakalar vardı ve ağaçlıklı kıyıda rengârenk giysili insan grupları görüntüyü daha da pitoresk yapıyordu... Nehrin önünde bir perde oluşturan çalıları geçtiğimizde gözüme çarpan olağandışı manzarayı hiç unut-

mayacağım. Yüzlerce İrlandalı göçmenden oluşan kalabalık o gün, bir önceki gün ve daha önceki günler karaya çıkmıştı ve (ağıla benzeyen) barakalara kapatılmamış olan erkek, kadın ve çocuklar çamaşır yıkamakla veya kurutmak için onları kayalara veya çalılara sermekle meşguldüler. İnsanlar utanma duygusundan ve görgüden tamamen arınmış gibi görünüyorlardı. Birçoğu nerdeyse tamamen çıplaktı, kimilerinin üzerindeyse bir parça kıyafet vardı. Bu iğrenç manzaradan tiksinerak uzaklaştık. Eğer her esintiyle bize ulaşan küfürlü sesleri kesebilseydik bu çekici yerin huzurlu güzellikleri arasında bir saat geçirmekten büyük bir zevk alabilirdik.

Grosse Île’de göçmenlerin, halk sağlığını korumak adına alıkonulduğu söylene de, gerçekte bu uygulama, sınıflar arası farkı korumaya ve İrlanda’nın “işe yaramaz süprüntülerini” cezalandırmaya hizmet ediyordu.

Kanada’ya ulaşan hasta göçmen sayısının azalmasıyla 1833’te Grosse Île kampı sessizliğe büründü. Ancak on yıl sonra, İrlanda’da yaşananlar kampı yeniden canlandırdı. İrlanda nüfusu, 1845-1849 arasında 2 milyondan fazla düştü. Bu sayının yarısını açlık, hastalık ve yetersiz beslenme nedeniyle ölenler oluşturuyordu; diğer yarısıysa göç etti. İrlandalı göçmenlerin alışlagelmiş hedefi Amerika Birleşik Devletleri idi, ancak 1847’de Amerika Birleşik Devletleri geçiş ücretlerini artırdı ve aşırı yüklü gemilere el koyma kararı aldı. Gemi sahiplerinin daha ucuz alternatif arayışları Amerika Birleşik Devletleri’ne Kanada üzerinden geçilen yeni güzergâhların oluşmasına yol açtı. Yüz binlerce İrlandalı, insan taşımacılığı için uygun olmayan, koşulları sağlıksız yelkenlilere tıklandılar. Bu “felaket gemilerinde” seyahat sırasında ölenler eşyalarıyla birlikte çarçabuk, bir brandaya sarılıp ölü bir kuş veya çöpmüş gibi gemiden denize atılıyordu. Gemiler Atlas Okyanusu’nu genellikle kırk beş günde geçmelerine karşın, 1847’de denize açılan gemilerin yirmi altısı Grosse Île’e altmış günde ulaşabildi. 1847’de yolda

5000'den fazla insan öldü, bir o kadarı da adadaki toplu mezarlara gömüldü. Grosse Île'deki dört hekim ve sekiz yardımcı her gün şafaktan karanlık basana kadar çukur kazıyor, ölenleri üçer üçer gömüyorlardı. Ağustos geldiğinde, ölüleri gömmek için kayalık adaya toprak getirmek zorunda kalındı. Tüm bunlara rağmen, sıçanlar kadavraları yemek için gemilerden karaya çıkıyordu. Toplamda, o “kederli yaz” boyunca Grosse Île'de muhtemelen 9000'i aşkın kişi hayatını kaybederken binlercesi de Kanada'nın başka yerlerinde öldü. İnsanları anavatanlarından göç etmeye ve yabancı bir ülkeye giderken neredeyse kaçınılmaz olan ölüme sürükleyen bu salgın, patatesten bir mantarın neden olduğu hastalıktan kaynaklanmıştı.

Politika ve Büyük Kıtık

İrlanda'nın ilk yerleşimcileri MÖ 6000'de kıta Avrupa'sından gelmişti; MÖ 400 dolaylarında ise İngiltere ve Avrupa'dan Keltler geldi. MS 400 civarında Aziz Patrick adaya Latin alfabesi ve edebiyatıyla birlikte Hristiyanlığı da getirdi. Balık dışında altın, gümüş, değerli taşlar, petrol, doğal gaz veya demir cevheri gibi doğal zenginliklere sahip olmayan İrlanda'da toprak verimsiz, iklim zorludur. MS 795 dolaylarında Vikingler İrlanda'ya saldırmaya başladılar. MS 1000'e kadar bakır ve kalayın yanı sıra demirden yoksun olmalarından dolayı Taş Devri ekonomisi yaşayan İrlandalılar başlangıçta kendilerini pek savunamadılar. 1014'te, İrlanda Kralı Brian Boru birçok krallığın prensini bir araya getirip Vikingleri alt etti. 1160'tan itibaren Normanlar ülkede gittikçe güç kazanmaya başladılar ve 1300'de ülkenin idaresini tümüyle ellerine geçirdiler. 1534'te VIII. Henry İrlanda'yı Normanlardan geri almak için çalışmaya başladı ve 1542'de kendisini İrlanda Kralı olarak ilan etmesi için İrlanda Parlamentosu'na baskı uyguladı. Henry

İrlanda'ya Protestanlığı getirmek istiyordu, ancak pek başarılı olamadı. 1500'lerin sonlarında VIII. Henry'nin kızı I. Elizabeth İngiliz egemenliğini pekiştirdi ve Protestanlığı yerleştirmek istedi. Katolik ayinlerini yasaklayıp bazı piskopos ve papazları idam ettirdi. Kraliçe I. Elizabeth'in yerine geçen porfiri hastası Kral I. James (bkz. s. 3) İrlandalıların topraklarına el koyarak bunları İngilizlere verdi. "Plantasyonlar" adı verilen bu sistem özellikle Ulster çevresinde uygulandı. Buraya yerleşenlerin soyundan gelenler bugün hâlâ Kuzey İrlanda'da yaşayan Protestan çoğunluktur.

Protestan olan Kral III. William (II. James'in halefi; hükümdarlık dönemi 1689-1702) zamanında Ceza Kanunları yürürlüğe konuldu. Bu kanunlara göre, Katoliklerin askerlik, ticaret ve yurttaşlık hakları ellerinden alınıyor, oy kullanmaları ve arazi satın almaları yasaklanıyordu. Ancak Katoliklikten Protestanlığa geçenlere arazi veriliyordu. 1600'lerin başlarında İrlandalılar ayaklandı, ancak bu isyanlar İngiltere kralları tarafından hızla bastırıldı. 1700'lere gelindiğinde İrlanda, İngiltere'nin sıkı kontrolü altındaydı. İrlanda Protestanlarının yasaklara itiraz etmeleri üzerine 1782'de İngiltere, İrlanda Parlamentosu'na özerlik verdi. Katolikler arazi sahibi olabilecekler, ibadet edebilecekler, ancak hiçbir politik güçleri olmayacaktı. 1798'de çıkan isyan bastırılrsa da, Başbakan William Pitt İrlanda ve İngiliz parlamentolarını 1801 tarihli Birleşme Yasası'nı çıkartmaya ikna etti. Sonuç olarak İrlanda, Birleşik Krallığın bir parçası oldu. Böylelikle İrlanda Parlamentosu feshedildi ve İrlanda temsilcileri Londra'daki İngiliz Parlamentosu'na katıldılar. Daha sonra İrlanda Katoliklerinin de İngiliz Parlamentosu'nda görev almalarına izin verildi. 1800'lü yıllarda İrlandalılar özerk yönetim için birçok girişimde bulundu; Birleşik Krallığın bir parçası olarak kalacak, ancak işleri için kendi parlamentoları olacaktı. Ulster'deki Protestanlar, Katoliklerin parlamentoyu ele geçirecekleri korkusuyla özerk yöne-

tim isteğine karşı çıktılar ve böylece İngiliz baskısı sürdü. Sonuçta, İrlanda bir İngiliz kolonisi oldu.

Bir İngiliz yazarı İrlandalıları karşı tutumu şöyle tanımlıyordu: “İrlanda, Avrupa’nın kenarında Taş Devri kültürünü yaşayan küçük bir adadır... Bu adada yaşayanlar vahşi, beceriksiz, sevimli, suratsız, ezik, ahlaksız olabilir ama medeni olmadıkları kesindir.” Kraliçe Victoria’nın sevgili başbakanı Benjamin Disraeli’nin yorumları daha da ağırdı: “İrlandalılar düzenimiz, medeniyetimiz, atılım yapan endüstrimiz ve temiz dinimizden nefret ediyor.” İrlanda, İngiltere için bir tarım kolonisiydi. İngiltere’nin ürettiği hiçbir şeyin İrlanda’da üretilmesine izin verilmedi. İrlanda kültürü, müzik ve dans dışında, baskılandı. İrlanda’daki İngiliz kolonizasyonu, arazilerin yüzde 95’inin kontrolünü Protestan mülk sahiplerine veren yeni bir mülkiyet sistemi getirdi.

Mülk sahipleri (çoğu İrlanda dışındaydı) arazilerini yaklaşık 20 dönümlük parçalara bölerek emlakçılara kiradılar. Bu araziler daha da küçük parçalara bölünerek daha yüksek fiyatlarla kiralanıyordu. Bu ekonomik sisteminin en altında, yaklaşık 1 dönümlük araziye ancak kiralayabilmiş üç milyon çiftçi bulunuyordu. Çiftçi ve ailesi küçük bir bahçeyi ekip biçiyor, tabanı ve pencereleri olmayan, sadece bir kapısı ve samanla örtülü çatısında turba ateşinin dumanının çıkabileceği bir deliği bulunan çamurdan yapılmış tek odalı küçük bir kulübede barınıyordu. Her kulübede ortalama on kişi, aileye ait domuzla birlikte yaşıyordu. Kiracı çiftçilerin, sattıkları buğday, yulaf ve arpa gibi ürünleri yetiştirdikleri 20 dönümlük bir arazileri daha olurdu.

İlk kez 18. yüzyılın ortalarında Avrupa’ya getirilen patates, satılan bir ürün değildi, ancak İrlanda’nın serin ve nemli havasına diğer ürünlere göre daha iyi uyum sağladığından 1800’lere kadar pek çok İrlandalı için ek besin kaynağıydı. İrlandalı kiracı çiftçiler fahiş vergileri ödemek, mülk sahip-

lerine kira ödeyebilmek ve tahliye edilmelerini önlemek için yetiştirdikleri ürünlerin yanında tereyağı, yumurta, domuz eti ve sığır eti de satmak zorunda kalıyorlardı. Tahliye edilenlerden bir kısmı bir süre sonra yalnızca patates yetiştirebildikleri daha kıraç topraklara yerleştirildiler ki bu araziler de İrlanda dışında yaşayan İngilizlere aitti. Ülkenin en kötü topraklarına yerleşmiş olan İrlanda köylüleri beslenmek ve hayvanlarını, özellikle domuzlarını beslemek için kış aylarında sadece patatesten medet umar oldular. Patates, İrlanda köylüsünün ekmeğiydi. On kişilik bir ailenin hayatta kalabilmesi için ayda 1 ton patatese ihtiyaç vardı. Ortalama bir erişkinin günde, yayık ayrıntı takviyesiyle birlikte, 4-6 kg patates yemesi gerekiyordu.

1845'te İrlanda Denizi üzerinden "tuhaf bir sis" geldi ve patates sapları kurum gibi siyah oldu. Ertesi gün patatesler tamamıyla çürümüş, kilometrelerce öteden duyulan bir koku yayılmıştı. Tarlalardaki ürününün yüzde 40'ı zayi oldu. Patates hastalığının en şiddetli olduğu alanlarda, kiracı çiftçiler ve aileleri parazitli patatesleri kurtarmak için tarlaları ve bataklıkları çılgınca suladılar. Çürümüş kısımları temizleyerek geri kalanlarını öğüterek un yaptılar. Çocuklar ormanda kabuklu yemiş ve böğürtlen aradılar; eğreltiotu ve papatya köklerini bulmak için toprağı kazdılar, ağaç yapraklarını ve kabuklarını yediler. Akarsularda yılanbalığı ve alabalık avladılar; köylüler kilometrelerce mesafeyi güçlüklerle kat ederek deniz kıyısına gittiler; kayalardan midye, deniz salyangozu ve yosun kazdılar. Birçok kişi zehirli bitkileri yediğı için öldü, ancak "Büyük Kıtık" onları yenabilir gören her şeyi yemeye zorluyordu.

Mahşerin üçüncü atlısı Kıtık, atını İrlanda'ya sürdüğünde Victoria Dönemi tarihçisi Charles Kingsley gördüklerini şöyle anlatıyordu: "100 millik felaket diyarında gördüğüm insan şempanzelerden gözüml korktu. Onların durumunun bizim suçumuz olduğuna inanmıyorum. Eskiye göre sayıları

daha fazla. Üstelik bizim idaremiz altında tüm geçmişlerinde olduklarından daha mutlular, daha iyi besleniyorlar ve daha iyi evleri var.” Büyük Kıtık İrlanda’yı vurduğunda her gün binlerce İrlandalı hayatını kaybetti. Üstelik insanlar yalnızca açlıktan ölmüyordu: Yetersiz beslenme yüzünden insanlar, tifo, kolera, dizanteri ve tekrarlayan ateş gibi rahatsızlıklara daha açık olduklarından ölüm her an İrlandalıların tepesindeydi. Kin dolu ırkçılık ve önyargının yanı sıra patates felaketinin getirdiği açlık sebebiyle çaresiz kalmış İrlanda halkı, kendilerinin olduğu gibi, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve Büyük Britanya’nın tarihini değiştirecek bir göç dalgası başlattı.

Bir Lokma Küf

Dünyadaki büyük medeniyetlerin birçoğu yerleşik düzene geçip temel gıda ürünlerini yetiştiren insanlar tarafından kurulmuştur. Bu ürün, Güneydoğu Asya’da pirinç, Avrupa’da hububat (buğday ve çavdar), Orta Amerika ve Meksika’daki Mayalar ve Aztekler içinse mısırdı. Güney Amerika’daki İnkalar And Dağları’nın 3000 metreden çok daha yüksekteki vadi ve soğuk platolarında bir bitki yetiştiriyorlardı. Toprak üstünde ve altında sapları olan bu bitkinin yumru adı verilen toprak altındaki şişmiş sapları çok besleyiciydi. İnkaların “papa” dediği bu yumrulara biz patates diyoruz. Patates yumrusu protein, nişasta ve vitaminleri içermesi nedeniyle besleyicidir. Patates yumrusu İnkalar medeniyetinin dayandığı temel gıda kaynağıydı; günümüzde de dünyada en önemli bitkisel yiyecek ürünlerinden biridir. İlk üç sırada bulunan pirinç, mısır ve buğdaydan sonra dördüncü sırada yer alır. Günümüzde dünyadaki insanların beşte biri için patates ana yiyecektir.

İnkalar patatesi ilk kez bundan 6000 yıl önce yetiştirdiler. Pizarro’nun komutasındaki İspanyol istilacılar hazine

bulmak için Amerika'ya geldiklerinde İnka medeniyetini yıktılar, ancak altın, gümüş ve mücevherlerden daha değerli bir şey buldular: patates bitkisi. Belki de İnkalara en değerli varlığı olan bu bitkiyi istilacılar kayda geçirmek zahmetine bile girmediler. 1500'lü yılların sonlarında kalyonlardaki denizciler bu bitkileri kazara Avrupa'ya soktular; bitkiler Avrupa'da yiyecek olarak değil, merak uyandıran bir şey olarak değerlendirildi. Patatesin ilk başta yiyecek olarak kabul görmemiş olmamasının sebebi muhtemelen, zehirli de olabilen patlıcangiller ailesinin bir üyesi olmasındandı. Cüzama neden olduğu ileri sürüldü; afrodizyak olduğu söylentisi bile kabul görmesini sağlayamadı. (Maria Antoinette'in saçlarına patates çiçeği taktığı söylenir.) Patatesin gaz yaptığına dair yaygın inanç başlangıçta yumruların sadece çiftlik hayvanlarına verilmesine neden oldu. Ancak bunun doğru olmadığını anlaşılması üzerine patates, insanlar için uygun bir besin olarak kabul edildi. 1800'lü yıllarda Avrupa nüfusunun artması ve hububatın bu nüfusu besleyemeyecek duruma gelmesi ile patates, beslenmenin ayrılmaz bir parçası oldu. Kolay üretilmesi ve soğuk iklimlerde fazla ürün vermesi nedeniyle patates, İspanya'nın yüksek ve soğuk yaylalarında, Almanya ve Polonya'nın nemli düzlüklerinde ve İrlanda'nın çamurlu bataklıklarında yaşayanlar için vazgeçilmez bir besin olmuştu. Üstelik ekmek yapımında kullanılan çavdar ve buğday için uygun toprak İrlanda'nın yalnızca güneydoğusunda bulunurken patates en çorak topraklarda bile yetiştirilebiliyordu.

İrlandalılar patates yetiştirmek için "tembel yatağı" adını verdikleri çok verimli bir yöntem geliştirdiler. Tembel yatağında, patates tohumları (yumru "gözleri") karma-karışık bir şekilde toprağın üzerine konulduktan sonra üzerleri gübre ve deniz yosunu ile örtülür. Daha sonra yarlarda kazılan çukurlardan çıkarılan toprak bu örtünün üzerine atılarak uzun, dar ekim yatakları toprak zeminden

60-90 cm kadar yükseltilir. Böylece yumrular aşırı nemden korunur. Patates tarımında bol ürün alınır (dönüm başına yaklaşık 7,5 ton). Patates bitkisi pek çok üründen daha hızlı olgunlaşır (90-120 günde) ve 60 günde yenebilir hale gelen yumrular toplanır. Patates soya fasulyesinden daha fazla protein içerir ve yarım patates insanın günlük C vitamini gereksiniminin yarısını sağlayabilir.

Feodal sistemler çok sayıda doğum olmasından yanaydı, çünkü böyle bir sistemde bağımlı insanların sayısı bir zenginlik göstergesiydi. Çocuklar, ucuz ve gerektiğinde gözden çıkarılabilir işçilerdi ve insanlar yaşlandıklarında bakımlarına yardımcı olabiliyorlardı. Bu koşullar sonucunda İrlanda'da doğum oranlarında büyük bir artış gözlemlendi. 17. yüzyılın ortalarından itibaren bebek ölümleri, kavimler arası savaşlar, cinayetler ve kargaşanın azalmasıyla daha fazla bebek hayatta kalmaya başladı. İrlanda'nın nüfusu 1660'ta 500.000 iken 1688'de iki buçuk katına çıkarak 1,25 milyon oldu. 1760'ta 1,5 milyon olan nüfus 1840'ta yaklaşık 8 milyona çıktı. Nüfus patlamasının ekonomiyi zora sokması sonucu birçok köylü ancak hayatta kalabilecek şekilde yaşamaya başladı. İrlanda nüfusu arttıkça arazi daha küçük parçalara bölündü ve yaşam standardı düştü. Tahıl üretimini artırmak için İngiliz hükümeti küçük arazileri birleştirmeye çalıştı ve İrlanda köylülerinin özgürlüğünü ortadan kaldıran Ceza Kanunları'nı da yürürlüğe koydu. Kendi dillerini konuşmaları, kendi dinlerinde ibadet etmeleri, okula gitmeleri, memurluk yapmaları, arazi sahibi olmaları ve fiyatı 5 sterlini geçen at edinmeleri yasaklandı. Bir köylü yılda 7 sterlin kazanıyor ve bunun üçte ikisini kira olarak veriyordu. Satış değeri 4 sterlin olan bir domuz, köylü için mali bir güvenceydi; kumbara* kelimesi de buradan türemiştir.

* İngilizcede kumbara anlamına gelen ifadelerden biri de "piggy bank"tir. Türkçe kelime karşılığı "domuzcuk bankası"dır. Batı ülkelerinde kumbaların domuz şeklindeki örnekleri yaygındır. <http://www.britannica.com>

İngiliz rahip Thomas Malthus (1766-1834) 1798 tarihli *Nüfus Üzerine Bir Deneme* adlı çalışmasında denetim altında tutulmayan nüfusun geometrik olarak artacağını söylüyordu. Nüfusun sınırsız artması, Malthus'un sözcükleriyle, "yoksulluk ve ahlaksızlığa" neden olacaktı. Bu iki durum da nüfus artışının "doğal frenleyicileriydi". Günümüzde, bir toplumdaki insan sayısının üst sınırını belirleyen en az iki etken olduğunu biliyoruz: dış veya çevresel öğeler (yiyecek, yer veya diğer kaynakların sınırlı olması) ve kendi kendini denetleme öğeleri (daha az doğum, yenidoğanın kasten öldürülmesi, kaza veya hastalıklara bağlı ölüm oranının artması gibi). Tarımın en verimli şeklide yapılması, çevresel baskıları ortadan kaldırıp nüfusun artmasını sağlayabilir, ancak burada da sınırlamalar vardır. Besin kaynağı olarak patates yerine ekmek yenildiği takdirde İrlanda'nın ancak 5 milyon kişiyi besleyebileceği hesaplanmıştır. Patatesteki hastalığın getirdiği soruna ek olarak tüm dünyada, ekmek yapımında kullanılan hububatta kıtlık yaşıyordu. Thomas Malthus'un *Nüfus Üzerine Bir Deneme*'sinin yayımlandığı 1798 ile 1845 arasında İrlanda'da yirmi hasat döneminde patatesten sorun yaşanmıştı; hepsi de açlık, hastalık ve zafiyete neden olmuştu. Bunlar gerçek kıtlıklardı. Aynı süreçte İngiltere'de yalnızca üç kıtlık yaşandı. Malthus'un kuramına göre, İrlanda nüfusundaki artış, insanların şehvete düşkün ve ahlaksız olmalarından kaynaklanmalıydı. Nüfus patlamasını ancak bir kıtlık önleyebilirdi ve Malthus'un sözcükleriyle, İrlandalılar da bunu hak ediyorlardı. İngilizlere göre, İrlandalılar hep aşağı tabaka kalacak olan iflah olmaz ahlaksızlardı ve bu nedenle aşırı çoğalmalarını kısıtlayacak kıtlığı hak ediyorlardı. Malthus'un kuramı İngilizlerin İrlandalılara karşı önyargılarını güçlendirmek ve soruna çözüm bulamayan İngilizleri haklı çıkarmak için kullanıldı. Ekonomide özel girişimleri kısıtlamama politikası gereğince İngiliz hükümeti "ellerini çek" politikasını

benimsedi. Büyük Britanya'nın tutumu, piyasanın kendi kaderini belirlemesi yönündeydi. 1846 sonunda İrlanda'da tek bir patates kalmamıştı. Ülke o yıl, kaydedilen en soğuk kışlardan birini yaşadı. Açlık artık her yerde kol geziyordu.

İngiltere Başbakanı Robert Peel 1845-1846 yıllarında bazı girişimlerde bulundu. İrlanda'da satılmak üzere mısır ithal edilmişti, ancak kimse mısırı nasıl pişireceğini bilmiyordu. Üstelik mısır karşılığında, aç ve güçsüz bırakılmış İrlandalılarından yol, duvar, iskele ve köprü inşaatı gibi kamusal işlerde çalışmaları istendi. Ciddi bir sonuç alınmadı. Aşevleri açıldı, ancak insanlara yalnızca baharatlı su dağıtılıyordu. Kiliselerden de pek umut yoktu, çünkü İrlanda Kilisesi dinlerine bakmaksızın tüm kiracılardan vergi toplamakla yükümlüydü. İşin garibi, Katolik Kilisesi İrlanda'daki mülk varlığını kıtlık zamanında arttırdı. Kilise, İrlanda dışında yaşayan mülk sahiplerinin tarafındaydı ve İrlandalılar için uzun vadede kurtuluş yollarını arama işi Quaker'lara düştü.

1846'nın sonlarında İngiliz Parlamentosu yeni başbakan John Russell'ın denetimindeydi. Russell, İngilizlerin İrlandalılara yaptığı mali yardımları azalttı. Toprak sahipleri ve özel hayır kurumları üzerindeki yük daha da arttı. Kamu hizmetleri yetersiz ve bürokratikti; zaten düşük olan ücretler çok geç ödeniyordu. Kiracı çiftçiler altı ayda bir kira ödemek zorundaydı. Kirasını ödeyemeyenler tahliye ediliyor ve evleri yakılıyordu.

1846-47 kışı çok sert geçti. Kara 47 (Black 47 adıyla bir rock grubu vardır) olarak adlandırılan 1847 yılının ilk aylarında sokaklarda köpeklerin cesetleri yediği söyleniyordu. Kamu hizmeti projelerinden vazgeçildi ve farklı yerlerde düşkünlerevi açıldı. Çalışma evleri olarak da adlandırılan bu mekânlar, kötü idare edilen, çok kalabalık, pis ve sakinlerinin mahkûm üniformaları giymeye mecbur tutulduğu yerlerdi. İnsanlar sulu yulafla hayatta kalıyorlardı. Yardım

almaya çalışan insan sayısını sınırlamak için 1847’de Yoksulları Koruma Yasası’nın Ek Maddesi kabul edildi. Buna göre, 1 dönümden büyük toprağı olan kiracı çiftçiler yardım alamayacaklardı. 1847’de 1 milyondan fazla kişi açlıktan veya tifo ve kolera gibi hastalıklardan öldü; bu, aynı zamanda göçün en fazla olduğu yılı. Dört yıl içinde 2 milyon İrlandalı bir daha dönmek üzere göç etti.

Koşullar daha da kötüleşti, çünkü İngiliz hükümeti politik gücü olan toprak sahiplerinin gönlünü almaya çalışıyor, İrlanda’dan devamlı yiyecek ihracına izin verirken yiyecek ithalini önlüyordu. İngilizlerin serbest ticaret anlayışı, İrlandalı köylülere yapılacak yardımın onların azmini kıracağı yönündeydi. İngilizlerin esas hedefi ekonomikti: Kolonilerinden kaynakları ve ihraç mallarını azami ölçüde elde edip bankerlere ve toprak sahiplerine yarar sağlamak. *London Times* gazetesine mektup gönderen biri şöyle yazmıştı: “İrlandalıları kurtulmaları için daha fazla para vermek, onların her adım başındaki bataklıklarına bir kese altın atmak gibidir.” Bir maliye bakanı ise şöyle demişti: “Sefalet ve açlığın getirdiğı acıları yaşamadan, İrlanda’nın herhangi bir şekilde huzur veya refaha kavuşacağını zannetmiyorum.” İrlandalı köylüler açlık ve hastalıktan o kadar zayıf düşmüşlerdi ki ellerindeki toprağı işleyemiyorlardı. Bu sorunu daha da güçleştiren ekonomik faktörlerdi: Toprak sahiplerinin kıtlık zamanındaki kayıplarını gidermek için kiralari arttırmaları sonucu ücretler ödenemedi, tahliyeler yaşandı ve kiracı çiftçilerin evleri yıkıldı. 1849-1854 arasında tahliye edilenlerin sayısı 500.000’i buldu. Ayrıca binlerce kişi resmi onay olmadan evlerinden atıldı. Açlığın yanında şimdi bir de evsizlik sorunu vardı.

Patates felaketi ilk başlarda, insanların aşırılıklarına Tanrı’nın duyduğı öfkeye bağlandı. Daha sonra, bu felaketin nedeninin “mildiyö” olarak bilinen hastalık olduğu anlaşıldı. Hastalık, üretimin geç evresi olan ağustos ve

eylül aylarında patates yapraklarında geniş çürüme alanları (mantar lezyonları) oluşturunuyordu. Mildiyö hastalığı 1848 ve 1849'da yeniden görüldü; 1849'da bazı yerlerde 1847'deki kadar etkiliydi. Birçok kişi göçün tek çözüm yolu olduğunu düşündü. Yoksulları Koruma Yasası'na göre, arazi sahipleri düşkünlerine gönderilen çiftçilere yardım edecekti. Bu yardımın maliyeti kişi başına yılda 12 sterlindi. Fakat Kanada'ya göç ücreti kişi başı 6 sterlindi. Kâr etmek isteyen arazi sahipleri bu ücretleri köylülere ödedi! En yoksullar İngiltere'ye göç ederken -1,5 milyon kişi Liverpool, Londra, Manchester ve Birmingham'a gitti- durumları biraz daha iyi olan ve geçiş parasını ödeyebilenler ise Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etti. Sağlık durumlarının iyi olmaması, seyahatin haftalarca, aylarca sürebilmesi ve gemide yemek verilmemesi nedeniyle gidenlerin ancak beşte biri Atlantik'in karşı kıyısına sağ varabildi. Seyahatler yolcu gemileriyle değil kereste ve sığır taşımacılığında kullanılan yük gemileriyle gerçekleştiriliyordu. Yemek pişirecek bir yer, hastaları yatıracak bir alan, hatta doğru düzgün tuvaletler bile yoktu. Pis ve kokulu alt güverte tıklım tıklımdı. Birçok yolcu bitlenmiş, tifüs olmuştu. Yüksek ölüm oranları nedeniyle bu gemilere "tabut gemiler" deniyordu. İnsanlarının açlık çektiği bu zamanda bile İrlanda'dan tahıl ihracına devam edilmesi acı bir ironidir. Patates kıtlığı İrlanda'daki toprak mülkiyeti yapısını da değiştirdi. Çok fakir olanlar sürüldü. Ancak toprak sahipleri de azalan gelirler ve artan vergilerin getirdiği yük altında mali açıdan yıkıldılar. Birçok toprak sahibi topraklarını daha büyük toprak sahiplerine sattı; kiracılar bu yeni sahipleri de hiç sevmeydi.

Büyük Kıtlığın Nedeni

1845-1849 yılları arasında İrlanda'da yaşananlar, tek ürüne dayalı bir ekonomideki risklere çok iyi bir örnektir;

o zamanlarda patates olmadan İrlanda ekonomisinin uzun süre ayakta kalması mümkün değildi. Avrupa'nın diğer bölgeleri başka yiyecek kaynaklarına yönelebilirdi, ancak böyle bir durum İrlanda için söz konusu olamazdı. Patates hastalığı, hükümetin başarısız politikalarının eklemleendiği ekolojik bir felaketti. Kimilerine göre bu, bir tür soykırımdı. Mildiyö hastalığının nedenini açıklamak için takdiri ilahi, buharlı lokomotifin icadı, patatesin bünyesinden atamayacağı kadar su çekmesi gibi pek çok olasılık sıralanmıştı. Ancak, 1846'da Rahip Miles J. Berkeley'in hastalıklı bitkileri mikroskopta inceleyip yaprak yüzeyinde keçe benzeri beyazımsı bir tabaka (küflü ekmekte görülene benzer) tespit etmesi üzerine, hastalığın bu nedenlerin hiçbirine bağlı olmadığı, nedeninin bir mantar olduğu anlaşıldı. Berkeley ciddiye alınmadı ve iddiası çok az taraftar buldu. O dönemki kabul gören düşünce, soğuk, nemli ve pis havanın (miyasma) hastalığa neden olduğuydu.

Patates hastalığına ilişkin kritik soru şuydu: Hangisi önce geliyor, çürümeden sonra mantar mı oluşuyor yoksa mantardan sonra çürüme mi başlıyordu? 1861'de büyük Alman biyolog Anton de Bary hastalığı, *Phytophthora infestans* (bitki yok edici) adını verdiği bir mantarın oluşturduğunu açıkça ortaya koydu. Mantarın süreçteki rolünü doğrulamak için basit bir deney yaptı: Saksıda sağlıklı patates bitkisi yetiştirdi, bitkileri iki gruba ayırdı ve bir grubun nemlendirdiği yapraklarına hasta patateslerden alınan sporları sürdü; diğer gruptaki (kontrol grubu) bitkilere hiçbir şey yapmayıp sporların bu bitkilere bulaşmasını önledi. Her iki grup da miyasmanın etkisini göstereceği serin ve nemli bir ortama konuldu. Birkaç gün içinde mantar sürülen bitkilerin yaprakları üzerinde hastalığın göstergesi olan çürüme lekeleri belirdi. Kontrol grubunda hiçbir hastalık belirtisi yoktu. Bitkilerin miyasma nedeniyle ya da çok fazla su çektikleri için çürümedikleri ortadaydı. De Bary mikros-

kobik sporların rüzgârla havaya savrulduğunu ve yağmur damlalarıyla yaprakların üzerine düşerek hastalık yaptığını öne sürdü. Bu şekilde enfeksiyon bitkiden bitkiye, tarladan tarlaya ve ülkeden ülkeye bulaşıyordu. De Bary'nin bu çalışması, hastalıkların yeni bir şekilde ele alınmasına yol açtı: Parazitler hastalığa neden olabilirdi. Günümüzde, De Bary ve Berkeley öncü çalışmalarıyla çok az hatırlansalar da, yaptıkları deneyler Louis Pasteur'un çeyrek yüzyıl sonra ortaya atacağı mikrop teorisinin temelini oluşturmuştur.

Yaprakların üzerinde beliren kahverengi-siyah noktalar felaketin yaklaştığının habercisidir. Nemli ortamda, noktalar hızla büyür ve bitkiden keskin bir koku yayılır. Noktalar üzerinde zor görülen, beyaz, tüylü bir oluşum belirir; ilk kez Berkeley'in gözlemlediği bu oluşumlar mikroskop altında tüp benzeri, uzun iplikçikler şeklinde görülür. Hif adı verilen iplikçikler, bölünüp yılan gibi kıvrılarak büyük bir ağ oluşturur. Bitki dokusunu delip bir "pipet" işlevi görerek mantarın, dallar ve yapraklar tamamen kuruyana kadar patatesin besleyici öz suyunu "içmesine" neden olurlar. Tüm bunlar 3-5 gün içinde gerçekleşir. İplikçiklerin ucunda bir kese oluşur ve bu kesenin içinde mikroskobik boyutta sporlar ürer. Enfekte bir yaprağın üzerinde milyonlarca spor oluşabilir; sporlar o kadar küçüktür ki 500 tanesi bir araya gelse büyüklüğü, bu cümlenin sonundaki nokta kadar bile olmaz. Sporlar çimlenerek ya tüp benzeri iplikçikleri ya da iplikçik oluşturabilen yüzen sporları meydana getirir. Tüpler mikroskobik açıklıklardan (stomata) yaprağın içine girer veya hiflerin ürettiği eritici enzimlerle yaprak dokusu aşınır. Spor oluşumu ve çimlenme işlemi serin ve nemli koşulları sever. Peki ama yaprak üzerindeki hastalık patatesi nasıl çürütür? De Bary sağlam patatesleri toprağa gömdü; toprak yüzeyine hastalıklı yapraklardaki sporları saçtıktan sonra yağmur yağıyormuş gibi patatesleri hafifçe suladı. Sporlar suyla toprağın derinlerine sızdı; topraktaki patatesler çıkarıldı-

ğında onlar da hastalıklıydı. Hasat zamanında milyonlarca sporun yapraklardan suyla süzülerek patates yumrularını da enfekte ettiği açıktır. Patatesin kabuğunda, çürüğe benzeyen kahverengi-mor lekeler oluşur ve mikroskobik iplikçikler iç kısımlara doğru nüfuz ettikçe patates çürümeye başlar. *Phytophthora*'nın neden olduğu kuru çürümeden sonra topraktaki başka mikroplara bağlı olarak ıslak çürüme gelişir.

Mantarın kışın soğuşuna nasıl dayandığı mildiyö hastalığıyla ilgili bilinmezlerden bir diğeri idi. Mantar kışı toprakta mı yoksa yumruda mı geçiriyordu? Hiflerin, donma sıcaklığının altında incelenmesi sonucunda düşük sıcaklıklara dayanamayacağı anlaşılmıştır. Yumru içinde korunan mantar ise çok düşük sıcaklıklarda hayatta kalabilir. Kış boyunca yalnızca bu yumrular toprakta kaldığından, bir sonraki yıl mahsulünün enfeksiyon kaynağı da onlardır. Tek bir hasat dönemi içinde pek çok kez ortaya çıkması, bunun hızla çoğalıp kolayca yayılarak yıkıcı bir salgına neden olabilecek bir hastalık olduğunu düşündürür. Sonuçta, tüm ürün hızla kaybedilir. 10 dönümdeki tek bir enfekte yumru, havanın serin, çok yağmurlu ve nemli olduğu uygun koşullarda mildiyö salgınına neden olabilir.

Peki, “bitki yok edici” nereden geldi? Büyük olasılıkla *P. infestans* Peru'dan Belçika'ya getirilen yumrularla Avrupa'ya ulaştı. Hastalık ilk olarak 1845'te Belçika'da görüldü ve kısa zamanda tüm Avrupa'ya yayıldı. Mantarın varlığı felaket için yeterliydi. Günümüzde, bordo bulamacı (bakır sülfat ve kireç taşı içerir ve 1890'lı yıllarda geliştirilmiştir) gibi yüzeysel fungusitlerin, hastalık başlamadan önce yapraklara uygulanmasıyla veya 1970'li yıllarda geliştirilen sistemik fungusit Ridomil'in toprağa verilmesiyle hastalıkla mücadele edilmeye çalışılsa da, hiçbirisi hastalığın kökünü kazıyamaz. Yalnızca daha az patatesin çürümesi sağlanarak makul miktarda yumru hasat edilebilir. Ne yazık ki 1845-1849 yılları arasında bu uygulamalar mevcut değildi.

Büyük Kıtık veya İrlanda Patates Kıtığı'nın (1845-1849) derin sosyal ve politik etkileri oldu.

Amerika Birleşik Devletleri'ne kitlesel göç o kadar büyüktü ki bugün her on Amerikalıdan birinin ataları İrlanda kökenlidir. 1914'e gelindiğinde Birleşik Devletler'de 5 milyondan fazla İrlanda kökenli yaşıyordu. Bu göçmenler artık bataklıklardaki "tembel yatakları"nda çalışan, ziraat yapan köylüler değil, demiryollarında, madencilikte, inşaat projelerinde, hukuk alanında ve politikada önemli konumlarda bulunan şehirlilerdi.

1840'tan önce Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Beyaz nüfusu, çoğu İngiltere, Hollanda, Almanya ve İskandinavya'dan gelen Protestanlar; Fransa, İspanya, İsviçre ve Almanya'dan gelen daha az sayıdaki Katolikler ve çok az sayıda İrlandalı Katolik oluşturmuyordu. 1810-1840 arasında Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden İrlandalı Katoliklerin sayısı 100.000'den azdı. Sonraki yirmi beş yıl içinde, patates mantar hastalığına bağlı açlık nedeniyle göçler çığ gibi artmış ve her yıl 100.000'den fazla İrlandalı Katolik, Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etmiştir. Bu insanlar şehirlere, başta Boston ve New York olmak üzere karaya ilk ayak bastıkları liman şehirlerine yerleştiler. Bu şehirlerde sayıları nüfusun yüzde 30'una kadar ulaşabiliyordu. Fakir, vasıfsız, akrabaları ve evleri olmayan bu işçiler, İrlandalı Katolik gettolarına doluştu. Pazar günleri rahip, onların dostları ve yol göstereni olurken, diğer günler ise danışmanları ve bakıcıları, bölgenin siyasi figürüydü. İrlanda gettoları, kitlesel oy potansiyelleriyle bulundukları şehirlerde büyük bir politik güce sahipti. Fakirin de fakiri olan ve Amerika Bileşik Devletleri'nde çoğu kişinin hor gördüğü bu göçmenler sosyal eylemcilikleri ve sendikalaşma pratikleriyle siyasi partilerin, özellikle Demokrat Parti'nin programını

değiştirmişlerdir ve bugün de bu etkileri devam etmektedir. Amerika'daki antiemperyalist politikalar (ve izolasyonizm), İngiltere'ye duydukları nefretlerinden dolayı daha çok İrlandalı göçmenlerce teşvik edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nin I. ve II. Dünya Savaşları'na geç katılmasında İrlandalıların İngiliz emperyalizmine karşı yürüttükleri lobi çalışmalarının etkili olduğu düşünülür. Politik ve etnik birliğini sağlayan ilk grup olan İrlandalıların İngilizlere karşı düşmanca tutumu, ülkenin kuzeyinde yaşayanların güneyindekilere karşı tavrını da etkilemiştir. Gerçekten de, İç Savaş ve sonrasında İrlandalılar, köleliğe karşı olduklarından değil, ülkenin güneyinde yaşayan İngilizler ve Beyaz Anglo-Sakson Protestanlardan nefret ettikleri için katı Cumhuriyetçilere oy vermişlerdir.

1845-1849 arasında yaşanan felaket tekrarlanabilir mi? Muhtemelen. Büyük Kıtık'tan daha küçük çapta ancak önemsiz sayılamayacak patates kıtlıkları yaşanmıştır. Mantar hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan son önemli kıtlık, 1916-1917'de görülmüş ve yaşlılar, güçsüzler ve çocuklar olmak üzere 700.000 sivil Almanın ölümüne neden olmuştur. I. Dünya Savaşı'nda (1914-1918) bordo bulamacında kullanılan bakıra, mermi kovani ve kablo yapımında gereksinim duyulmuştu; bu fungusit olmayınca da tarladaki patatesler çürüdü. Geri kalan tüm tahıl ve patatese savaş sebebiyle el konulmuş, cephe gerisindeki siviller de yalnızca turp ya da bulabildikleri ne varsa onunla karınlarını doyurmuştu. 1916 sonbaharında insanlar açtı; kış geldiğindeyse açlıktan ölüyorlardı. Alman Silahlı Kuvvetler Genel Kumandanlığı, doğuya yapılacak bir harekâtla zayıf düşmüş Rus ordusunun silip süpürüleceğini düşünüyor, sonrasında da birlikleri Batı cephesindeki Müttefiklere karşı kullanmayı planlıyordu. Sabotajcı *P. infestans* nedeniyle bu plan gerçekleşmedi. Memleketlerindeki ailelerinin aç, sefil ve ölümün kıyısında olduğunu bilen erler savaşmak iste-

miyordu. Alman Silahlı Kuvvetler Genel Kumandanlığı'nın Batı cephesinde başarılı bir harekâta girişmemesinin bir nedeninin de bu moral bozukluğu olduğu düşünülür. Alman ordusu Hindenburg Hattı'na kadar geri çekilmek zorunda kalmıştı. 1917'de İngiliz ve Fransız kuvvetlerine Amerikalıların katılmasıyla Alman cephesinde büyük bir askeri güç oluşturulmuştu. Ancak bu güce gereksinim kalmadı, çünkü mildiyö Alman İmparatorluğu'na yıkıcı bir darbe vurmuştu. Moraller düştükçe Almanya'nın askeri gücü de azalmaya başladı ve nihayet 1918'de tamamen tükendi. 11 Kasım 1918'de ateşkes ilan edildi.

İnsanların patates dışında yiyecek alternatiflerinin sınırlı olduğu Rusya gibi ülkelerde günümüzde bile mildiyö salgını bir felakete neden olabilir. Rusya'da mantar hastalığının ortaya çıktığı 1990'larda bazı tarlalarda mahsulde yüzde 70'e varan düşüşler yaşandı. Fungisitlerin pahalı olmadığı ve tarlalarda uygulandığı ülkelerde bile kayıp oranı yüzde 15'e çıkabilmektedir. Maliyet ve tedarik güçlükleri nedeniyle fungusitlere ulaşılamayan gelişmekte olan ülkelere yıllık kaybın milyarlarca dolar olduğu hesaplanmaktadır. Ne yapmak gerekir? En azından, mantar hastalığına dirençli yeni patates çeşitleri bulunmalı ve daha etkili fungusitler geliştirilmelidir. Ancak daha önemlisi, gelecekteki kıtlıkları önleyebilmek için hem siyasi iradeye hem de tüm dünyada sosyal sorumluluk gösterilmesine ihtiyaç olduğunun bilincine varılmalıdır.

3

Kolera

Kolera korkunç bir hastalıktır. Başlangıçta tek belirtisi, önceden hiçbir uyarı olmaksızın bağırsakların boşalmasının getirdiği şaşkınlıktır. Şiddetli krampların başlamasıyla şaşkınlık ıstıraba dönüşür. Pirinç suyu görünümünde, çok fazla miktarda sıvı anüsten dışarı akar. Ağrı arttıkça kişi az da olsa rahatlamak için çenesini dizlerine dayayarak büzülür; soluğu dişlerinin arasından ıslık gibi çıkar. Ölümün bu evrede gerçekleşmesi durumunda bacaklar açılmayacağından kurban, fetüs pozisyonunda gömülmek zorunda kalır. Bu ilk atakta ölmeyenleri ise acılı ve yavaş bir ölüm beklemektedir. Avurtlar çöker. Kontrolsüz sıvı kaybı yavaşlarsa da devam eder. Sulu dışkıda bağırsak mukoza parçacıklarına rastlanır. Saatler geçtikçe deri kararır, gözler anlamsız ve boş bakar. Ve hayat sona erer.

Tarihçi William McNeill durumu şöyle aktarmıştır:

Koleranın öldürme hızı büyük panik yaratıyordu; enfeksiyon hemen yanı başlarında olabileceğinden sağlıklı kişiler bu ani ölümlerden kendilerini koruyamayacaklarını düşünüyordu. Üstelik belirtiler gerçekten korkutucuydu: Aşırı su kaybı, kişinin birkaç saat içinde kuruyup kalmasına neden oluyor, eski halinden eser bırakmıyordu. Kılcal damarların patlamasıyla da deri siyah ve mavi bir renk alıyordu. Bu görüntü ölümün çok yakınlarda olduğunu söylüyordu: Hızlandırılmış bir filmdeki gibi, vücuttaki

cürüme hızla geliyor ve bu durumu gören tüm insanlara ölümün dehşetini ve kaçınılmazlığını hatırlatıyordu.

Kolera, iki yüzyılı aşkın bir süre boyunca halk sağlığı açısından alınan en iyi önlemleri bile yıkıp geçmiştir. Günümüzde de dünyamızdaki insanların birçoğu için tehlike olmayı sürdürmektedir. Endonezya'nın Selebes adasında başlayan son kolera salgını tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Kolera 1960'larda Ortadoğu'da görülmüş, 1970'lerde Afrika'ya yayılmıştır. 1991'de, yüz yıllık bir aradan sonra Amerika kıtasında yeniden ortaya çıkmıştır. İlk vakalar Peru'da görülmüş ve yılın sonuna gelindiğinde tüm dünyada vaka sayısı 400.000'e ulaşırken 4000 kişi hayatını kaybetmiştir. 1992'de Güney Amerika'dan Amerika Birleşik Devletleri'ne giden bir uçaktaki 76 yolcu iyi pişmemiş ya da çiğ balık ve sebzeye bağlı olarak koleraya yakalanmıştır. 1994'te Zaire'deki Goma'da görülen kolera salgınında isyancı Tutsilerden kaçan ve çoğu Hutu olan yarım milyon Ruandalıdan 50.000'i ölmüştür. Bu salgın sadece yirmi bir gün sürmüştür! Kolera salgını olmadan geçen yaklaşık on yılın ardından Afrika'nın petrol zengini ülkesi Angola'da tarihinin en kötü salgını yaşanmıştır. 2006'nın ilk beş ayında 43.000 kişi hastalanmış, 1600 kişi hayatını kaybetmiştir.

Nedeni

1850'den önce koleranın miyasma olarak havayla taşındığına ve herkesin bunu soluduğuna inanılırdı. Münih'teki Hijyen Enstitüsü'nün başkanı Max von Pettenkofer kötü kokulu ve zehirli miyasmanın, sığ bataklıklardan kaynaklandığını ve akarsuları kirleterek hastalığa neden olduğunu öne sürdü. 1854 kolera salgınında önemli çevresel faktörleri saptamaya çalıştı. Kurbanların yaşadığı (ve öldüğü)

yerlerin bir haritasını çıkardı ve hastalık insidansının* sığ bataklıklara komşu bölgelerde en yüksek olduğunu saptadı. Hastalığın toprakla ilişkisi olması gerektiği sonucuna vardı. Temiz havanın nemli toprağa girerek bir kimyasal reaksiyon başlattığını, bunun sonucunda zehirli buhar oluştuğunu ve çevrede yaşayanların da bu yüzden koleraya yakalandıklarını ileri sürdü. Ancak Londralı ünlü hekim (aynı zamanda Kraliçe Victoria'nın özel hekimi) John Snow (1813-1858) tamamen farklı bir sonuca ulaşmıştı. Snow koleralı birçok hastaya bakmasına karşın kendisi hastalanmamıştı. "Kolera hava yoluyla bulaşıyorsa ben neden hastalanmıyorum?" diye düşündü. Koleranın tüm vücuda yayılmadan önce bağırsakları tuttuğunu gözlemledi; koleranın pis havayla değil, büyük bir olasılıkla ağızdan alınan bir zehrin bağırsaklarda çoğalması sonucu oluştuğunu öne sürdü. Tahminine göre, zehir dışkıyla vücuttan atılıyor ve bu da su kaynaklarının kirlenmesine yol açıyordu.

Snow düşüncelerini 1849'da *Koleranın Bulaşma Şekli* adlı kitapçıkta topladı. Kitapçığın 1855'te yayımlanan ikinci baskısında Londra'daki Golden Square mahallesindeki kolera salgınından da söz ediliyordu. Snow (Pettenkofer gibi) hastalığın görüldüğü evlerin bir haritasını çıkardı ve her binadaki ölümlerin ve hastalıktan kurtulanların sayısını kaydetti. Haritalama yöntemleri aynı olmasına karşın, Snow'un bulunduğu Golden Square salgınının nedeni ile Pettenkofer'in sonucu tamamen farklıydı. Snow şöyle yazmıştı: "Ölenlerin hemen hemen hepsi [Broad Sokağı'ndaki] tulumbaya yakın oturan kişilerdi. Başka bir sokaktaki tulumbanın yakınındaki evlerde oturanlardaysa sadece on ölüm saptandı. Hayatını kaybeden bu on kişiden beşinin yakınları bana, daha yakındaki tulumba yerine suyunun tadını daha çok sevdikleri Broad Sokağı'ndaki tulumbayı kullandıklarını söylediler." Snow, Broad Sokağı'ndaki tulumbadan su örneği alıp

* Bir hastalığın görülme sıklığı. (e.n.)

mikroskopta incelediğinde suda “beyaz topaklar” gördü. Bu “topaklar”ın kolera enfeksiyonun kaynağı olduğundan emindi. Önerisi üzerine tulumbanın kolunun sökülmesiyle kolera'nın yayılması durdu. Broad Sokağı'ndaki tulumba incelendiğinde, kuyunun yaklaşık 9 metre derinliğe indiği ve çok yakınında lağım suyu bulunduğu görüldü. Snow kuyunun, kırık bir lağım borusu ya da yakındaki fosseptik çukurlarından gelen dışkıyla kirlendiğini ve zamanla tulumbanın daha fazla lağım suyu çektiğini öne sürdü. Snow'un Broad Sokağı'ndaki tulumba tarafından çekilen mikroplu suyun kolera'nın kaynağı olduğuna ilişkin varsayımına, bir popülasyonda hastalığın nasıl yayıldığı konusunda istatistiklerin (ve epidemiyolojinin) önemini göstermek için bugün hâlâ sıklıkla başvurulmaktadır. Ancak tulumbanın kolu söküldüğünde, Golden Square'deki kolera epidemisi zaten hızla düşüşe geçmişti. Yine de, Snow'un vardığı genel sonuçlar geçerliliğini korumaktadır ve çalışmaları koruyucu hekimliğin temelini oluşturmuştur.

1849'da Londra'da görülen bir kolera salgınıyla ilgilenen Snow, araştırmaları sonucunda salgının sorumlusunun şehre su sağlayan iki şirket olduğunu ortaya koydu. Her iki şirket de suyu aynı kaynaktan, Thames Nehri'nden alıyordu ve suyu çektikleri bölgenin hemen yukarısında nehre lağım suyu boşaltan bir boru vardı. Snow kolera'nın suyla taşınan bulaşıcı bir hastalık olduğunu açıkça ortaya koydu. 1854'te yeni bir salgın ortaya çıktığında ise “Büyük Deney” adını verdiği incelemesini gerçekleştirme olanağı buldu. Londra'ya su sağlayan iki şirketten biri olan Lambeth, su kaynağını, Thames Nehri'ne lağımın boşaltıldığı noktanın üst kısmına taşımıştı. Snow hastaların çoğunun Southwark ve Vauxhall Şirketi tarafından sağlanan suyu içtiklerini, buna karşılık Lambeth Şirketi'nin sağladığı suyu içenler arasında az sayıda kişinin hastalandığını gördü. İlk şirket kötü kokulu ve organik madde içeren suyu kanalizasyon

sisteminin deşarj noktasına yakın bir yerden sağladığından koleranın kaynağının bu su olduğundan şüpheleniliyordu. Her ne kadar John Snow kolera “mikrobu”nu bulmamış olsa da, titizlikle topladığı bilgiler, istatistiksel analiz ve tümevarımsal mantık sayesinde, koleranın kaynağının kirli su olduğu sonucuna varmıştı. Enfekte kişiyle temas edenlerin sık yıkanmalarını, kirli çarşaf ve giysilerin temizlenmesini, suyun kaynatılmasını, hastaların izole edilmesini ve su kaynağının kanalizasyon ve fosseptik çukurlarından uzak tutulmasını önerdi. Tüm bu önerilerine karşın kolera salgınları sürdü; bunun en önemli nedeni pek çok hekimin hastalığın kaynağı konusunda ikna olmaması ve hiç kimsenin koleraya neden olan “mikrobu” gerçekten görmemiş olmasıydı.

Fermentasyon için (bira ve şarap yapmak için) canlı bir mikroba gereksinim olduğunu ve süt ve şarabın mikroplar nedeniyle ekşidiğini ortaya koyan Fransız kimyager Louis Pasteur 1857’de, mikropların vücuda girmesiyle insanların hastalanabileceğini öne sürdü. Pettenkofer, Pasteur’ün mikrop kuramına karşı çıktı; ona göre, koleranın bozulma, fermentasyon ya da mikroplarla hiçbir ilgisi yoktu. Koleraya pis hava neden oluyordu. 1881’de Alman meslektaş Robert Koch, koleranın görüldüğü Bombay ve Cenevo’daki toprağın Pettenkofer’in saptamalarına uymadığını söyleyerek büyük bir heyecan yarattı. 1883’te başlayan kolera salgınında Kahire’de binlerce kişi hayatını kaybedince Mısır’a Pettenkofer değil Koch gönderildi. Koch sezgilerine dayanarak hastalığın nedeninin özel bir toksin üreten bir bakteri olduğunu öne sürdü. Toksin sulu ishale neden oluyordu. Dışkı örnekleri alıp mikroskopta inceledi. Gördüğü virgül şeklindeki basile, titriyormuş gibi hareket etmesinden dolayı *Vibrio cholerae* adını verdi. Fransızlar da Pasteur’ün Paris’teki laboratuvarından bir ekibi Mısır’a göndermişlerdi. Mısır’a Koch’la aynı zamanda ulaşan ekip kolera

hastalarından kan örnekleri alarak sıçan ve kobaylara enjekte etti. Hayvanlar hastalanmadı. Ekipten birinin kole-
raya yakalanıp ölmesi üzerine, morali bozulan meslektaşları
araştırmayı sona erdirerek Paris'e döndü. Alman bilimi,
Fransız bilimine karşı zafer kazanmıştı.

Koch araştırmasını bir adım daha ileriye taşıdı. Mikrop-
ların neden olduğu bir hastalıkta etkeni kesinlikle belirle-
mek üzere Koch postülatları olarak bilinen kriterleri ortaya
koydu. Birinci olarak, her vakada etkenin varlığı gösterilme-
liydi. İkinci olarak, etken diğer hastalıklarda bulunmamalıy-
dı. Üçüncü olarak, izole edilip saf kültürde büyütüldükten
sonra sağlıklı bir hayvana verildiğinde aynı hastalığı yap-
malıydı. Dördüncü olarak, etken deneysel olarak enfekte
edilmiş hayvandan tekrar izole edilebilmeliydi. Bu koşullar
sağlanıyorsa o mikrop o hastalığın kesin nedeni olmalıdır.

Koch 2 Mayıs 1884'te Berlin'e döndüğünde bir kahra-
man gibi karşılandı. Koleranın pis havaya bağlı olduğunun
ateşli savunucusu Max von Pettenkofer, *V. cholerae*'nin
hastalığa neden olmadığı görüşünde ısrarcıydı. Koch'tan
koleradan ölmüş bir hastadan elde edilen bir kültürü kendi-
sine göndermesini istedi. Koch küçük bir şişede bakteri kül-
türünü gönderdi. İçinde bir milyar bakteri olduğunu hesap
eden Pettenkofer ona hayran bir grup öğrencisinin önünde
şişeyi dudaklarına götürüp kültürü içti. Pettenkofer hasta-
lanmadı. Koch'a şöyle yazdı: "Bay Doktor Pettenkofer, Bay
Doktor Profesör Koch'a saygılarını sunar ve sözde kolera
vibriyonunu gönderme nezaketinde bulunduğu için teşekkür
eder. Bay Pettenkofer şişenin içindekini tümüyle içmiştir
ve sağlığının iyi olduğunu Bay Profesör Doktor Koch'a bil-
dirmekten memnuniyet duymaktadır." Koch yanıt vermedi.
(Pettenkofer daha sonra ishal olduğunu ve birkaç yıl önce
bir kolera atağı geçirdiğini söylememişti. Belki de ölmeme-
sinin nedeni, önceden geçirdiği koleraya bağlı gelişen kısmi
bağışıklıktı.) Kahramanca ve çarpıcı da olsa bu gösteri,

hastalık yapıcı mikrop kuramını, diğ er bir deyişle, v ucudu işgal eden mikropların hastalığa neden olduğunu reddetmek için yeterli değildi.

Sınırlama

1700'l  ve 1800'l  yıllarda Avrupa ve Amerika'da kentlerde su o kadar pisti ki bu suyu yalnız yoksullar içiyor ve koleraya yakalanıp ölüyorlardı. Peki, su nasıl zehirli hale geliyordu? Nüfusun daha az olduğu ve köylerde yaşandığı dönemlerde insanlar sularını yakındaki dere ve ırmaklardan veya kazdıkları sığ kuyulardan sağlıyorlardı. İnsan dışkısı evlerin dışında tuvalet olarak kullanılan kulübelerde birikiyor ya da tarlalara atılıyordu. Bu sistem, 18. yüzyıl-da şehirleşme ve sanayileşmenin ortaya çıkmasına kadar sorunsuz sayılırdı. Sanayi Devrimi'yle nüfus patladı, köyler kasaba, kasabalar şehir oldu. Tarlaların sayısı gün geçtikçe azaldığından dışkının ortadan kaldırılması da sorun olmaya başladı. C z m, dışkıyı akıntıyla sürüklenip gideceği ırmak ve derelere boşaltmaktı. Su ne kadar hızlı akarsa kirlilik de o kadar hızlı uzaklaşırdı; ancak akarsulardaki gelgit nedeniyle akıntı bazen kesintiye uğruyordu. Dışkının atıldığı dere ve ırmaklar aynı zamanda içme suyu sağlamada, çamaşır yıka-mada ve yıkanmada kullanılıyordu. 18. ve 19. yüzyıllarda Sanayi Devrimi'nin hız kazanmasıyla daha çok sayıda tekstil ve  elik işçisine gereksinim duyulması köylerden şehirlere g  e neden oldu. Sayıları hızla artan bu işçilerin yaşayacağı sıra evler inşa edildi. Asgari alanda azami nüfusu barındırabilmek için evler sırt sırta inşa ediliyor, aralarında daracık sokaklar ve geçitler bırakılıyordu. Kimi zaman on veya daha fazla kişiden oluşan aileler tek bir odada yaşıyor ve sıra evlere ait ortak su kaynağını ve tuvaleti kullanıyorlardı. Bu kalabalık ortamda özel hayat kısıtlıydı, temizliği sağla-mak çok zordu ve temiz su bulmak neredeyse olanaksızdı.

Yüzlerce insanın kullandığı tuvaletler nadiren boşaltılıyor-
du; tuvalet atıkları çevredeki dar sokaklara ve sığ kuyulara
taşıyordu. Özetle “sanayi şehrinin her belası tarım köyün-
den kaynaklanıyordu ve bu durum yalnız insanların şehre
gelmelerinin değil, yaşam şekillerini de şehre taşımalarının
bir sonucuydu. Bu yaşam şekli kırsal bölgelerde büyük bir
tehlike yaratmıyordu, çünkü buralardaki insan toplulukları
daha küçüktü, evler birbirinden uzaktı ve insanlar açık
havada çalışıyorlardı. İnsanların sınırlı alanlarda kalabalık
yaşamaları, evlerinin yan yana olması ve fabrikalarda kapalı
ortamda saatlerce çalışmaları nedeniyle salgın hastalık fela-
keti kaçınılmazdı.” Bu yüzden Avrupa ve Amerika kıtaları-
nın şehirlerinde yaşayanlar hijyenin nimetlerinden mahrum
kaldılar.

Bir yüzyılı aşkın bir süre boyunca, kolera belasının
içki içerek, aşırı yiyerek ve sekse dalarak günah işleyenlere
Tanrı’nın gönderdiği bir ceza olduğuna inanıldı. Ruhban
sınıfının iddiasına göre yaşama güçleri zayıflayan ve yok
olan günahkârlar hastalığa yenik düştü. Burada suçlu olan
sadece insan değildi, kolera aynı zamanda tüm milletin
ahlaki bir çöküntü içinde olduğuna işaret ediyordu. Kole-
ranın bu şekilde yorumlanması, “hastalığı açıklamaya ve
önlemeye kalkışmanın olanaksız, dine aykırı, hatta istenme-
diği anlamına gelmiyordu. Aslında hem din adamları hem
de hekimler insanın görevinin, Tanrı’nın verdiği dünyevi
olanakları insan hayatının idamesi için kullanmak olduğu
konusunda fikir birliği içindeydiler; koleranın nedenleri
ortadan kalkmadıkça duanın kolerayı yenmesi beklene-
mezdi.” Toplumsal organizasyon ve bilimsel araştırma ile
koleranın yenilebileceğine inanılıyordu. İşin tuhafı, kolera-
nın nedeni konusundaki başat kuramın (miyasma) yanlış
olmasına karşın, hekimlerin ve sosyal reformcuların toplum
sağlığını iyileştirmek konusunda önlemler almasıdır. Miyas-
ma görüşünü savunan Max von Pettenkofer koleranın teda-

vi edilmesi değil önlenmesi gerektiğini düşünüyordu. Ona göre suyun temizlenmesi, iyi beslenme ve açık hava sağlığı düzeltebilirdi. Alman gururuna hitap ederek, ülkesi insanlarından temiz su talep etmelerini istedi. Alplerin eteklerinden Münih'te yaşayanlara temiz su taşıyacak bir su kemerinin yapılmasını önerdi. 1865'te büyük su kemeri tamamlandı. Pettenkofer yalnızca içmek için değil, miyasmaı besleyen pisliğin ortadan kaldırılması amacıyla sokakların temizlenmesi için de yeterli miktarda su sağlanması konusunda ısrar etti. Bu isteği de yerine getirildi ve kısa zamanda Münih'teki insanlar daha sağlıklı yaşamaya başladılar, ancak bu durumun Pettenkofer'in miyasma kontrolü konusundaki çabalarıyla hiçbir ilgisi yoktu.

Pettenkofer'in Büyük Britanya'daki muadili olan avukat-gazeteci Edwin Chadwick (1800-1890) ülkesindeki sıhhi koşulların iyileştirilmesinde öncülük etti. Chadwick 1832'de Yoksulları Koruma Yasası Komisyonu'nun sekreterliğine getirildi ve geniş yetkilere sahip Sağlık Genel Kurulu'nun yirmi yıl boyunca en güçlü üyesi oldu. Kurul, ev ev dolaşarak enfeksiyon hastalıklarının araştırılması, çok kalabalık konutlardan hastaların uzaklaştırılması, çiçek hastalarıyla temas edenlerin aşılması, okul ve fabrikalarda görülen salgınların nedenlerinin araştırılması, sıhhi düzenlemelerin kontrolü ve beklenmeyen ölümlerin nedenlerinin araştırılması gibi yetkilerle donatılmıştı.

Chadwick 1842'de yazdığı *Britanya'da Çalışan Nüfusun Sağlık Koşulları Konusunda Araştırma Raporu* başlıklı çalışmasında ortalama yaşam süresinin şehirlerde yaşayanlarda kırsal kesimde yaşayanlara göre çok daha kısa olduğunu bildirdi. Chadwick ve Sağlık Kurulu, hastalıkların –özellikle koleraın– kalabalık yaşam, kanalizasyon sisteminin olmaması ve su şebekesindeki sorunlarla ilişkisini ortaya koyan “sağlık haritaları” oluşturdu. Ancak Chadwick yalnız başkalarını düşünmüyordu: Daha sağlıklı

bir toplumun daha iyi çalışacağına ve böylelikle toplum için daha az para harcanacağına inanıyordu. Hekim olmadığından, hekim ve sıhhi tesisat mühendislerinden yardım talep etti. 1840'lı yıllarda birçok şehre su borularla getiriliyordu, ancak şirketler suyu karaağaç gövdesini oyarak yapılan borularla taşıyordu. Ne var ki bu borular, suyun şehre ulaşması için gerekli olan basınca dayanmıyordu. Bu nedenle su, su kuleleri yardımıyla çok düşük basınçta taşınmak zorundaydı. Daha sonra demir boruların basınca dayanabileceğinin anlaşılmasıyla akış miktarı artırılabilirdi. Bu sefer de, lağım suyunun boşaltılması sorunu baş gösterdi. Eski tipteki fosseptik çukurları ve susuz tuvaletlerin yerini küçük çaplı, kendi kendini temizleyen kanalizasyon boruları aldı (üzeri kapalı, tuğladan örülmüş olukların yerine), ancak bu boruların temizlenmesine ve tıkanmaması için sürekli su akışına gereksinim vardı. Bu durum, sifonlu tuvaletlerin (patenti 1819'da alındı) geliştirilip evlerde kullanılmasına yol açtı. Sifonlu tuvaletler, atıkların daha hijyenik bir şekilde uzaklaştırılmasını sağladı. Ancak hemen hemen her yerde tuvaletlerden çıkan atık suların gönderildiği akarsuların aynı zamanda içme suyu kaynağı da olduğunun düşünülmemesi ilk zamanlarda toplum sağlığı açısından büyük bir felakete neden oldu.

Zamanla Chadwick, Sağlık Kurulu politikaları ile “durgun su birikintilerini temizleme, pansiyonları kontrol etme, zararlı olabilecek şeyleri ortadan kaldırmayan kişiler hakkında kovuşturma açma” gibi geniş yetkilerle donatılmış Yoksulları Koruma Kanunu uygulayıcılarının yanı sıra sendikalardan Birleşik Krallık'taki ölüm ve enfeksiyonlu hasta sayısı gibi istatistikleri talep etmesi yüzünden nefret edilen bir kişi olmuştu. 1854'te Londra'daki kolera salgınını kontrol altına alamamaları nedeniyle Chadwick ve Sağlık Kurulu üyelerinin işine son verildi. Her ne kadar Chadwick ve Sağlık Kurulu pek sevilme de, yolların kaplanması,

sokakların temizlenmesi, temiz su sağlanması, atıkların uzaklaştırılması gibi, Chadwick'in aldığı bazı önlemler halk sağlığının iyileştirilmesine katkı sağlamıştır. O dönemdeki birçok insan gibi, Chadwick de kolera'nın hava kirliliğinden kaynaklandığını düşünüyordu!

Karantina

Bulaşıcı hastalığı olan kişilerin izolasyonu (karantina) Yunan hekim Hippokrates (MÖ 460-370) zamanından beri uygulanmaktadır. 19. yüzyılda karantina uygulamasına gemiler, yükler ve yolcularda bulaşıcı hastalık kontrolü de dahil oldu (bkz. s. 100). İncelemeler, gemilerin kıyıda uzakta yanaştığı bir karantina istasyonunda yapılıyor ve yolcularda kolera, tifüs, çiçek, cüzam, sarıhumma veya veba olup olmadığına bakılıyordu. Hasta yolcular karantina istasyonundaki tecrit hastanesine yatırılıyor, tedavileri hastane personeli tarafından yapılıyordu. Enfeksiyona karşı ilaçlar veya antibiyotikler olmadığından, yatak istirahati, sıvılar, besinler ve ağrı kesici ilaçlar yardımıyla yalnızca destek tedavisi verilebiliyordu. Kontrol önlemi olarak etkili olmuş ve olmaya devam eden karantina (2003'teki SARS salgınında uygulanmıştır) çoğu kez hastalığın yayılmasını önlemek için adım atıldığı konusunda halka güven vermek için uygulamaya konmaktadır. Karantina sosyal bir politika haline geldiğinde, etkileri tehlikeli olabilir: "Hastalıklı" olduğu söylenen kişiler dışında kalanların da tecrit olmasına yol açarak tüm bir grubun damgalanmasına neden olabilir.

Haziran 1892'de kolera, açlıkla boğuşan Rusya'da ortaya çıktı; o yıl 600.000 kişinin hastalığa yakalandığı ve 300.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. İki ay sonra salgın Almanya'ya ulaştı; Ağustos'ta Hamburg şehri kolera salgınıyla uğraşıyordu. O zamanlar dünyanın en büyüğü olan Hamburg limanından her gün onlarca gemi dünyanın

dört bir yanına hareket ediyordu. Gemilerin varış noktalarından biri de Amerika Birleşik Devletleri'ne giden göçmenlerin yüzde 75'inin karaya ayak bastığı New York'tu. Doğu Avrupalı göçmenlerin yaklaşık yüzde 10'u, Çarlık Rusya'sındaki zorlu yaşam koşulları ve maruz kaldıkları zulüm nedeniyle göç etmek isteyen Yahudilerdi. Yahudilerin Rusya'yı kitleler halinde terk ettikleri haberi Amerika'ya, bu göçmenlerin bir kolera salgınına neden olacakları korkusuyla birlikte ulaştı.

1892 karantinasının başlangıcında, halk sağlığını korumakla görevli iki kurum (Deniz Kuvvetleri Hastaneleri ile New York Sağlık Dairesi) arasında bir yetki çatışması yaşandı. Federal karantina yirmi gün süreyle sadece ara güverte yolcusu göçmenler için geçerliydi. Aynı limandan gelmiş olsalar da, kamarada kalan yolcular karantinaya dahil edilmiyordu. Bu karantina uygulaması, koleranın nedeni veya bulaşma yoluyla ilgili bilimsel yaklaşıma tamamen aykırıydı. Asıl amaç ara güverte yolcusu göçmenleri engellemekti. Buharlı bir geminin karantinada bekletilmesi, iş kaybının yanı sıra karantinaya alınmış yolculara yasalar uyarınca vermek zorunda olduğu hizmetler nedeniyle günlük 5000 dolarlık bir zarara yol açıyordu. Sonuçta buharlı gemi firmaları ara güverte yolcusu almamaya yönelecekti. Bu federal politikayı resmen yürürlüğe koyan Başkan Benjamin Harrison, göçmenleri "halk sağlığı için doğrudan bir tehdit" olarak görüyor ve Amerika Birleşik Devletleri'ne, "Rus Yahudilerinin göçünü kısıtlamaya" çalışıyordu. Federal karantina ile salgın, doğru halk sağlığı uygulamalarıyla değil, politika ve kendi vatandaşını korumaya yönelik bir anlayış yoluyla kontrol altına alınmaya çalışılıyordu. New York limanındaki sağlık görevlisi, merkezi hükümetin eyaletin işlerine karışmasına karşı çıkarak, 5-8 günlük daha kısa bir karantina süresinin yeterli olabileceğini söyledi. Sonunda uzlaşmaya varıldı: 1 Eylül veya öncesinde limandan ayrılan

gemiler New York limanının, bu tarihten sonra ayrılan gemiler ise Deniz Kuvvetleri Hastanesi'nin karantina koşullarına tabi olacaktı.

Hamburg'dan 1 Eylül'den önce ayrılan beş gemi 31 Ağustos-15 Eylül tarihleri arasında New York'a ulaştı. Limana ilk ulaşan *SS Moravia*'da yolculuk boyunca 22 kişi ölmüştü. Koleraya Hamburg'daki kirli Elbe Nehri'nden alınan pis suyun içilmesi neden olmuştu. Gemi 23 Eylül'e kadar karantinada tutuldu, ancak bu sürede 3 kişi daha hayatını kaybetti. 3 Eylül'de ikinci gemi *SS Normannia* 300 mürettebatı, 482 ara güverte yolcusu göçmen ve 573 kamara yolcusu ile limana ulaştı. Sayıları 1300'ü aşan yolcu ve mürettebat karantinaya alındı; bunlardan 36'sı kuşkulu vakalardı ve 13 kişi koleradan öldü (5'i seyahat sırasında ölmüştü). 3 Eylül'de limana varan üçüncü gemi *SS Rugia*'nın karantina altındaki yolcularından 42'sine kolera teşhisi kondu, bunlardan 12'si öldü; 4 kişi seyahat sırasında hayatını kaybetmişti. 8 Ekim'de gemi karantinadan çıkarıldı. Dördüncü gemi *SS Scandia* 9 Eylül'de limana vardığında koleradan şüphelenilen 26 yolcusu vardı; bunlardan 13'ü öldü (32 yolcu seyahat sırasında ölmüştü). Gemi New York limanına varışından yirmi gün sonra karantinadan çıkarıldı. 15 Eylül'de limana ulaşan son gemi *SS Bohemia* 19'u aktif kolera vakası olmak üzere yüzlerce Yahudi göçmen taşıyordu ve karantinada 10 kişi öldü (denizde 11 kişi ölmüştü). Toplamda, çoğu Doğu Avrupalı Yahudiler olmak üzere, 60 göçmen karantina sırasında ve 76 göçmen seyahat sırasında koleradan öldü.

1892'de Amerikalıların çoğu kolerayı yabancı bir hastalık olarak görüyordu. Halk hem karantina istasyonunda hem de karada bir şeyler yapılmasını istiyordu. 4 Eylül'de birçok Yahudi göçmenin yaşadığı Lower East Side'daki 39.000'den fazla kiralık evin kontrolü başlamıştı. İshalli hastalıktan kuşkulanan evlere hekim, sağlık müfettişleri ve

polisler gidiyordu. Bir vaka ihbar edildiğinde, atların çektiği siyah ambulans arabası eve geliyor, kauçuk giysiler içindeki sağlıkçılar içeri girip kuşkulu vakaları muayene ediyorlardı. Ölenler, cıva diklorürle dezenfekte edilmiş çarşaflara sarılıp otopsi için evden çıkarılıyordu. Kolera veya ishalleri başka bir hastalık bulunduğundan kuşkuyla evler sağlık polisi tarafından dezenfekte ediliyor, karantina ve ablukaya alınıyordu. Hastaların ve ailelerinin adları günlük gazetelerde yayımlanıyordu. Peki, tüm bunlar paniğe ve söylentilere neden olmaktan başka ne işe yaradı? 11 kolera vakası ve 9 ölüm! Ev kontrolleri kolera'nın nasıl bulaştığını açıkça ortaya koyamayan, yayılımını aydınlatamayan veya koleralı vakaların New York'a nasıl ulaştığı konusunda herhangi bir bilgi veremeyen zaman alıcı ve sonuç vermeyen çabalardan öteye geçemedi.

1892'de New Yorklu tanınmış bir hekim şunları söylüyordu: "Bu ülkedeki her kolera salgını öyküsü, hastalığın hatalı karantina uygulamaları sonucu limana girdiğini ve bize çoğunlukla pis göçmenler tarafından bulaştırıldığını kanıtlamıştır." Kolera hastalarının New York Sağlık Dairesi tarafından hızla tecrit edilmesi ve kuşkulu vakaların karantinaya alınması, şehir içinde kolera'nın yayılmasını önleyen etkenlerden biriydi. New York'a taze, temiz ve kolerasız su sağlayan Croton su tedarik sistemi de kriz sırasında şehirde yaşayanların sağlığını korumuş olabilir. New York'taki 1892 salgınında toplam koleralı hasta ve kolera'dan ölüm sayısının yine burada ya da Avrupa'da daha önce yaşanan salgınlardakinden az olması sebebiyle halk sağlığı yetkilileri "bakteriyolojik inceleme" destekli karantinanın başarılı olduğunu ilan ettiler. Ancak karantinadaki ölümler ve şehirde kolera'nın ortaya çıkması bu değerlendirmeye şüpheyle yaklaşılmasını gerektirir. Salgının kontrolünde, bakteriyolojik ilkelerden çok, sınıfsal farklılıklar ve ulusal kökenler etkili olmuştu. Göçmenlerin dezenfekte edilmesine ve hastaların

karantina istasyonlarına alınmasına karşın, muayeneler çoğu kez üstünkörü yapılıyordu. Karantina istasyonlarında sağlık koşulları kötüydü ve hastalar sağlıklı olanlarla bir arada tutuluyordu. Aslında etkili bir karantinanın önünde birçok engel vardı: Halk sağlığını koruma yetkisinin merkezi ve yerel yetkililer arasında bölünmüş olmasının getirdiği idari sorunlar; tecrit imkânlarının ve hastanelerin yetersiz olması; aşırı kalabalık ortamlar; çamaşırhane, yemekhane ve yatakhane koşullarının kötülüğü; karantina istasyonunda su kaynağının açık olması ve kirlenme olup olmadığının kontrol edilmemesi; ortak tuvaletlerin pis ve her yanına dışkı bulaşmış olması ve göçmenlerin sıhhi alışkanlıklarının yerleşmemiş olması.

1892 kolera salgınının daha geniş çaplı başka sonuçları da oldu. Avrupa ve Rusya'daki kolera salgını, Amerikalıların ülkelerine sınırsız bir göç olacağı yönündeki korkularının temelini oluşturmuştu; kolera tehlikesi ortadan kalktıktan çok sonra bile Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etmek isteyen Avrupalı Yahudiler üzerlerinde bu lekeyi taşıyordu. Karantinanın göçün sınırlanması üzerindeki etkisi de hemen kendini gösterdi: 1892'nin ilk dokuz ayında Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden Yahudilerin sayısı 3000 kadar iken, yılın geri kalanında yaklaşık 250'ydi.

Florence Nightingale Efsanesi ve Mirası

“İyilik meleği” ve “hijyen savaşçısı” Florence Nightingale'in adı son zamanlarda bazı iğneleyici saldırılara hedef olsa da, Kırım Savaşı sırasında ve sonrasındaki hizmetleri yeniden incelendiğinde, yaşamı boyunca toplum sağlığının iyileştirilmesine, hastanelerin daha iyi planlanmasına ve hastaların daha iyi bakılmasına aracı olduğu ve tıbbi istatistiklerin kullanılmasında öncülük ettiği görülür.

“Lambalı Kadın” ya da modern hemşireliğin kurucusu olarak bilinen Florence Nightingale (1820-1910)

hemşirelik mesleğine 1853'te Londra'daki Hasta Kadınların Bakım Kurumu'nda başladı. Edwin Chadrick'in ilk takipçilerindendi. Bakteri veya virüsler konusunda hiçbir bilgisi olmamasına karşın bulaşıcı hastalıkların özelliklerini iyi anlamış, hastalıkların "hastaların yattıkları yerin, soludukları havanın, içtikleri suyun ve yedikleri besinlerin kirli" olmasının sonucu olarak ortaya çıktığına inanmıştı. Londra'da 1854'te görülen kolera salgınında gönüllü hemşire olarak çalışırken edindiği deneyimler onu, zamanın tedavi yöntemleri olan "arsenik, cıva, uyuşturucu ilaçlar ve hacamatın" hayatı kurtarmaktan çok ölümü hızlandırdığı düşüncesine sevk etti. Bu tecrübe ve düşünce yapısı, Kırım Savaşı (1854-1856) sırasında Ordu Askeri Hastaneleri Kadın Hemşireleri yöneticiliğine atandığında çok işine yaradı.

Göreve başlamasının ilk haftasında otuz sekiz hemşireyi işe almıştı. Bu küçük hemşire grubu, Selimiye'deki İngiliz Karargâhı'na vardığında buradaki mevcut iki hastanede tedavi edilen 3000 yaralı ve hasta askerle karşılaştı. Nightingale şöyle yazmıştı:

Kırım'daki daha küçük hastanelerde uygulanan kısa bir tedaviden sonra askerler 200'lü gruplar halinde gemilere bindirilip Karadeniz'i geçerek Selimiye'ye ulaştırılıyorlardı. Bu seyahat normalde dört buçuk gün sürerken olağandışı şartlar nedeniyle şimdi iki veya üç hafta sürüyordu. Ara güverteler ve bazen de güverteler, yaralılar, hastalar ve can çekişenlerle doluydu. Kol ya da bacağı kesilmiş adamlar, ateş veya soğuk yanığından titreme nöbeti geçirenler, koleranın son evrelerindeki... Yataksız, çoğu kez battaniyesiz ve çoğunlukla yarı çıplak... Geminin verdiği kumanya dışında yiyecek yoktu ve hatta su bile takati olmayanların ulaşamayacağı yerlerde tutuluyordu.

Bu seyahatler sırasında ortalama ölüm oranı aylarca 1000 kişide 74 olarak sürdü. Kırım Savaşı sırasında toplam

ölüm oranı dehşet vericiydi: Savaşa giden her beş kişiden biri, çoğu kez de enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetti.

Kırım'dan gelen gemilerdeki sağlık koşulları berbattı; Selimiye'deki hastanelerdeki koşulların daha iyi olduğu söylenemezdi: "Yerlere yayılmış yataklardaki yaralılar her türlü konfordan yoksundu. Ne yiyecek ne de tıbbi yardım yeterliydi. Ateş ve koleranın önü alınamıyordu ve düzgün tedaviyle iyileşebilecek hafif yaralılar bile yeteri kadar beslenemediklerinden hayatlarını kaybediyordu." Kısacası hastane tam bir felaket yeri idi. "Hastanenin altında büyük lağım boruları vardı ve pislikle dolu fosseptik çukurlarının zehri üst katlara çıkıyordu. Pis koku tarif edilir gibi değildi. Tahta döşemeler öylesine çürüktü ki fırçalanamıyordu; duvarlar pislikten kalınlaşmıştı. Sıçanlar, pireler ve bitler her yerde cirit atıyordu. Binadaki yataklar yaklaşık 6,5 kilometrelik bir alana yayılıyordu, ama birbirlerine o kadar yakınlardı ki aralarından çok zor geçiliyordu. Havalandırma yoktu. Çadır bezinden yapılmış çarşaflar o kadar sertti ki hastalar çarşafları ayaklarıyla itiyor, sadece battaniyeleriyle yatmak için yalvarıyorlardı. Leğen yoktu, havlu yoktu, sabun yoktu, süpürge yoktu, paspas yoktu, tepsi yoktu, tabak yoktu, terlik yoktu, makas yoktu. Bıçak, çatal ve kaşık yoktu. Yaka-cak kıttı. Sedyeler, atel, sargı bezi ve sıradan ilaçlar eksikti."

Gelişinin üzerinden on gün geçmeden Florence Nightingale hastanelerdeki mutfakları yeni bir düzene kavuşturdu. Düzensiz olarak çıkarılan ve hastaların yiyebileceği tek yemek olan kötü pişirilmiş iri et parçaları yerine normal öğün zamanlarında verilen, iyi hazırlanmış ve lezzetli yemekler çıkarıldı. Ayrıca çorba, şarap ve tatlı gibi ilave yiyecekler de veriliyordu. Nightingale ilk geldiğinde, kolera ve tifüs gibi hastalıklar hastanede o kadar yaygındı ki yaralı bir askerin bu hastalıklardan ölme olasılığı, savaş alanında ölme olasılığından yedi kat fazlaydı. Nightingale matematik bilgisini kullanarak, sağlık koşullarının iyileştirilmesiyle

ölüm sayısında ciddi bir düşüş olacağını hesapladı. Şubat 1855'e gelindiğinde ölüm oranı yüzde 60'tan yüzde 42,7'ye düşmüştü. Nightingale istatistiki verileri kullanarak ölüm oranını grafiklerle gösterdi. Örneğin, Ocak 1855'te İngiliz sahra hastanelerindeki ölümlerin 2761'i bulaşıcı hastalıklara, 83'ü yaralanmaya ve 324'ü diğer nedenlere bağlıydı. Ordunun emrinde o ay ortalama 32.393 kişi çalışıyordu. Bu bilgiyi kullanarak ölüm oranını 10.000 kişide 1174 olarak hesapladı. Oran bu şekilde devam ettiği ve birlikler yenileriyle sık sık değiştirilmediği takdirde, Kırım'daki İngiliz ordusunun tüm askerlerinin hastalık yüzünden öleceğini ileri sürdü. İlkbahar geldiğinde, lağımaların temizlenmesi, temiz su sağlanması ve günlük gıdaya meyve ve sebzelerin eklenmesi sonucu ölüm oranı yüzde 2,2'ye kadar düşmüştü.

O zamanlar (Pasteur ve Koch'un mikrop kuramını açıklamalarından yirmi yıl önce) Nightingale'in sıhhi koşullarla ilgili çabaları devrim niteliğindeydi: "O ve hemşireleri koğuşların sıhhi şartlarını bütünüyle iyileştirmek için çalışıp bunu herkese duyurmaya çabalarken bir yandan da askerlere banyo yaptırdılar, çamaşırlarını yıkadılar, yataklarının temiz olmasını sağladılar ve onları beslediler. Nightingale yaralı askerleri aciliyet durumlarına göre sıralayan rasyonel bir sistem geliştirdi. Yaralılar karaya çıktıklarında kanlı üniformaları çıkartılıyor ve yaraları temizleniyordu. Askerlerin birbirine hastalık bulaştırmaması için aynı giysiyi giymemeleri, her askerin kendine ait temiz bir giysisi olması konusunda ısrarcıydı. Bitleri öldürmek için büyük kazanlar kurdu. Gönülsüz de olsalar hademelere dışkıyla dolu kovaları taşıttı, koğuşları kirleten taze dışkıyı temizletti ve tıkanan tuvaletleri açtırdı. Onun emirleri doğrultusunda koğuşları havalandırmak için yeni pencereler açıldı."

Günümüzde bulaşıcı hastalığı olan hastaların tecridi, çapraz bulaşmanın önlenmesi, yiyeceklerin steril koşullarda hazırlanması, servislerin havalandırılması, insan atıklarının

ve tıbbi atıkların uygun şekilde uzaklaştırılması gibi sağlıkla ilgili pek çok uygulama, Florence Nightingale'in Selimiye'deki çalışmalarına dayanmaktadır. İstatistiki analizleri, Kırım'daki askerlerin çoğunun kurşun yarası, kılıç darbesi veya bombardımandan değil, tifüs, dizanteri, kolera ve iskorbüt gibi önlenabilir hastalıklardan öldüğünü kanıtladı. Nightingale askerlere yardım etmekle kalmadı, ölen ya da ölmek üzere olan askerlerin ailelerine mektuplar yazarak hastalık ya da ölümle ilgili bilgiler verdi. Bu mektuplarda çoğu kez askerlerin duygularını da yer verdi. Nightingale, ölümcül hastalara yönelik tedavi uygulayan ilk insanlardan biriydi.

Florence Nightingale savaştan sonra İngiltere'ye döndü ve 1860'ta türünün ilk örneği olan Nightingale Hemşirelik Okulu'nu kurdu. Savaş sırasında edindiği deneyimler ışığında, İngiliz ordusundaki sağlık yönetiminin bir reforma gereksinim duyduğuna inanıyordu. İstatistik bilgisini, yönetsel yetersizliklerin hastaların sağlığını nasıl etkilediği konusunda veri toplamak amacıyla kullandı. Ölüm oranlarına ilişkin analizi, barış zamanında bile ordudaki ölüm oranının aynı yaşlardaki sivil erkeklerde görülenden daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Bu yüksek değeri bulaşıcı hastalıklara bağlayarak sıhhi koşulların düzeltilmesiyle oranının düşürülebileceğini öne sürdü. *İngiliz Ordusunda Sağlık, Verimlilik ve Hastane Yönetimini Etkileyen Meseleler Konusunda Notlar* başlıklı bin sayfalık bir rapor hazırladı ve hem Amerika İç Savaşı hem de Fransa-Prusya Savaşı'nda yaralıların daha insani ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi konusunda ilham kaynağı oldu. Coşkuyla tuttuğu kayıtlar Kızılhaç Cemiyeti'nin kurulmasında etkili oldu.

Hakkında yapılan “şeytani aşırılıkların yönlendirdiği kadın, tam bir egoist, can sıkıcı bir sofı, pek zeki değil” ve “kendi başına bir şeyler yaparak tatmin olmaktan başka

bir şey düşünmeyen bir megaloman” şeklindeki eleştirilere karşın Florence Nightingale titiz bir arşivci, Kırım’daki korkunç koşulları düzelterken yetenekli bir yönetici, erlere gaddarca değil, saygıyla muamele eden bir insan ve geceleri gaz lambasının ışığında koğuşları yalnız başına dolaşıp gereksinimi olanların yardımına koşan şefkatli bir çalışan olarak olumlu imajını halen korumaktadır. Hemşirelik, enfeksiyon kontrolü, hastane epidemiyolojisi ve acizlerin bakımı alanlarında bıraktığı miras toplum sağlıkçıları için bir esin kaynağı olmayı sürdürmektedir.

Tedavi

Kolerada görülen şiddetli ishali tedavi etmek için Alman, İngiliz ve Fransız sağlık yetkilileri çeşitli kocakarı ilaçları ve sahte tedaviler öneriyorlardı: sirke, kafur, şarap, yabanturbu, nane, hardal yakısı, sülük, hacamat, afyon ruhu, tatlı sülümen, buhar banyosu ve sıcak banyo. Bunların hiçbirisi etkili olmuyor, hastaların çoğu tedavi edilsin veya edilmesin ölüyordu. Koleranın nedeninin miyasma olduğuna inanıldığından kurbanların yaşadığı (ve öldüğü) evler dumanla dezenfekte ediliyordu. Bu da hastalığın yayılmasını önleyemedi. Ancak 1831’de, Robert Koch’un kolera “mikrobunu” bulmasından elli yıl önce, yirmi iki yaşındaki hekim William O’Shaughnessy, kolera tedavisinde kimyanın kullanılabileceği fikrini ortaya attı. Mavi evrede olan koleralı bir hastanın kanını inceledikten sonra tedavinin “eksik olan tuzlu maddelerin ağızdan, imbikleme yöntemiyle veya damardan enjeksiyonla sıvı vererek yerine konulması” olması gerektiğini söyledi. Dr. Thomas Latta 15 Mayıs 1832’de koleralı bir hastaya tuz çözeltisini damardan enjekte ederek bu yöntemi ilk uygulayan kişi oldu. Bu şekilde tedavi edilen tüm hastalarda iyiye gidiş görüldü. Latta şöyle bir uyarıda bulundu: “Su ve tuzları

enjekte ederek vücuda gerekli olan sıvıları yerine koymuş ve kanı normal durumuna getirmiş olmamıza rağmen bilmediğimiz hastalık etkeni ve diğer etkenlerin halen işbaşında oldukları ve tam bir iyileşme elde edebilmek için bunların çaresine bakılması gerektiği unutulmamalıdır.” Bu pratik tedavi insanların hayatını kurtardı (25 kişiden 8’i) ve “mucizevi bir maddenin etkisi” olarak kabul görüldü. Gerçekten de 1905’teki salgında ölüm oranı, hipertonik çözeltilerin damar içine uygulanmasıyla yüzde 70’ten yüzde 40’a düşmüştü. Ancak salgın hızını kaybettikten sonra bu yöntem kullanılmaz oldu ve 19. yüzyıl boyunca müsil-ler ve hacamat başlıca tedavi yöntemi olarak kullanıldı. Latta-O’Shaughnessy’nin basit ve etkili tedavisi zamanının çok ötesindeydi.

Latta ve O’Shaughnessy’nin uyguladığı tedavinin neden etkili olduğu 160 yıllık bir araştırma sonucunda anlaşılabil-di: Kolera toksini bağırsağın emici hücrelerine etki ederek sodyumun klorür ile birlikte hücrelere girmesini sağlayan sodyum taşınımının başlıca yollarından birini ortadan kaldırır, ancak toksin, sodyum ve glikozun aynı zamanda bağırsak lümeninden hücrelere girmesini sağlayan taşınım sistemini etkilemez. Bu sistem yalnızca sodyum ve glikozun birlikte olduğu durumda çalışır ve ishal süresince aktif kalır. Bu bilgilerin ışığında, koleraya bağlı ishali olan has-talara sıvı desteği için tuz ve glikoz içeren uygun bir çözelti ancak 1940’ta yapılabilirdi. Günümüzde ağızdan rehidratas-yon tedavisinde (ART), ağızdan veya damar yoluyla verilen ve glikoz, sodyum klorür, potasyum ve laktat içeren bir çözelti kullanılmaktadır; bu çözeltinin bir litresinin maliyeti 5 dolardır. Besin temelli ART olarak adlandırılan bir diğer uygulamada glikozun yerini nişasta ve proteinler almıştır. Tahıl taneleri ve baklagiller, nişasta ve protein kaynaklarıdır ve ishali ve ölüm oranını azaltmakta etkilidirler.

Özellikle lağım suyu olmak üzere çevre kirliliğinin, çiçek ve hıyarcıklı vebadan daha fazla cana mal olduğu öne sürülmüştür. Lağım suyuna bağlı hastalıklar arasında en korkulunu olan kolera, tüm dünyada dehşet ve paniğe neden olmuştur. Bununla birlikte kolera, insanların hastalık, hastalık bulaşması ve insan sağlığının nasıl korunması gerektiği konusundaki algılarını da değiştirmiştir. Yeterli atık su ve su sistemlerinin bulunduğu ülkelerde kolera kökünden kazanmıştır. Ancak halen Asya ve Afrika'nın bazı bölgeleri ile Güney ve Orta Amerika'nın bazı ülkelerinde yaygın olarak sürmektedir. Kolera günümüzde karantina, hastaların tedavisi, enfekte kişilerin içme suyu ve yiyecekleri kirletmesinin önlenmesiyle kontrol altına alınmaktadır. İçilebilir suyun sağlanması, hemen her zaman salgının yayılmasını engeller.

Kolera, sağlık reformlarının yapılmasına ve toplum sağlığı kavramının önem kazanmasına neden olmakla birlikte hastalığı taşımalarından kuşkulanan kişileri, özellikle göçmen ve yoksulları günah keçisi konumuna soktu. Kimi zaman, tüm insanları korumakla yükümlü toplum sağlığı kuruluşları, "sağlık polisi" gibi davranıp marjinalleştirilmiş bu kişileri toplum için bir tehdit olarak yaftaladılar. Bazen hastaların ait olduğu etnik veya kültürel azınlığın tüm üyeleri damgalandı. Doğal olarak, her zaman olduğu gibi, yük ve suç, para veya politik güçten yoksun göçmenlerin ve şehirde yaşayan yoksulların üzerine kaldı. Bununla birlikte, kolera salgınlarının olumlu bir etkisi de oldu: Koleranın yarattığı korku ve dehşet, birçok ülkede toplum sağlığı sisteminin kurulmasını sağladı, hemşirelik mesleğinin önünü açtı ve enfeksiyon hastalıklarının tüm dünyada yayılımını izleyen ve kontrol eden uluslararası kuruluşların oluşturulmasında etkili oldu.

Çiçek: Benekli Canavar

Tarih: Gelecek

Yer: Herhangi Bir Yer, ABD

Amerikan Associated Press Haber Ajansı tarafından derlenmiştir.

Başkan N. E. Dee Lay geçen gece Herhangi Bir Yer'deki çiçek salgınına bildirmek için televizyona çıktı. Sakin ve kendinden emin bir sesle izleyicilere "hastalığın yayılmasını kontrol altına almak için ellerinde yeterli miktarda aşı bulunduğunu" söyledi. 2,5 milyonluk bir şehirde sivilleri hedef alan, eşine rastlanmayan bu saldırının kontrol altına alındığını ifade ederek sözlerine devam etti. Olayın bilinmeyen bir terörist grubun işi olduğunu ve "suçluların kısa sürede adalet önüne çıkarılacaklarını" söyledi. Ulusa yönelik 15 dakikalık konuşmasında Başkan Dee Lay geçen iki hafta içinde olanları anlattı.

"On iki gün önce Herhangi Bir Yer Üniversitesi'nde Başkan Yardımcısı N. Watts Niu'nun konuşmasını dinlemiş olan dört öğrenci kampustaki Sağlık Merkezi'ne ateş ve kas ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Grip tanısı konulmasından hemen sonra yurt odalarına gönderilen öğrencilere aspirin ve ibuprofen verilerek bol su içmeleri ve istirahat etmeleri önerildi. Bir gün sonra çok sayıda öğrencide döküntü ortaya çıktı. Döküntünün sivilceli lekeler şekline dönüşmesiyle telaşa kapılan öğrenciler, yerel bir hastanenin acil servisine başvurdular. Acil servis hekimi,

başlangıçta suçiceği tanısı koyarak sızıntılı püstüllerden sürüntü örnekleri aldı; örnekler elektron mikroskobunda incelenmek üzere laboratuvara gönderildi. Yirmi dört saat içinde gelen laboratuvar raporuna göre, virüsün yapısı suçiceği virüsünün yapısına uymuyor, çiçek virüsü yapısına daha çok benziyordu. Sonraki dört günde gelişen klinik tablo, Richard Preston'ın *Dondurucudaki Şeytan* adlı kitabındaki tarife uyuyordu: 'Lekeler küçük sivilce denizine dönüştü. Sert ve kaşıntısız olan sivilceler akşamın çökmesiyle yüzü, kolları, elleri ve ayakları kapladı. Sivilceler ayak tabanlarında ve avuç içlerinde de çıkıyordu. Gece, sivilce başlarında ufak, içi su dolu kabarcıklar oluştu ve gittikçe büyüdü... Yağmurdan sonra filizlenen arpa tarlası gibi vücudun her yerinde aynı hızla ortaya çıkıyorlardı. Korkunç ağırlıydılar ve büyüyüp çibana dönüşüyorlardı. Sert, balmumuna benzer bir yapıdaydılar ve olgunlaşmamış gibi görünüyorlardı... Ates aniden çıkıp çok yükseliyordu. Vücuda değen pijama fırın ateşi gibi yakıyordu. Şafak söktüğünde vücut düğmeye benzer kabarcıklarla bütünüyle kaplandı. Kabarcıklar her yerde, tüm vücutta vardı... Ancak en yoğun olarak yüzde ve kol-bacaklarda görülüyorlardı... Ağzın içi, kulak kanalları ve sinüsler püstüllerle doluydu... Sanki deri vücuttan ayrılacak, yarılıp parçalanacak gibi hissediliyordu. Kabarcıklar sert, kuru ve akıntısızdı. Deri içine gömülmüş bilyeler gibiydiler ve yüzeylerine dokunulduğunda yumuşak bir kadife hissi veriyorlardı. Her püstülün ortasında bir çukur vardı. Opal renkli irinle doluydu. Püstüller birbiriyle temas etmeye başlayıp sonunda tabakalar halinde birleşerek parke taşı kaplı bir sokak gibi vücudu sardı. Deri vücuttan ayrılmıştı. Yüzdeki püstüller sıvıyla dolu kabarcıklı bir kitle haline geldikten sonra yüz derisi altındaki tabakalardan ayrılıp kafa dokularını saran bir torba halini aldı... Dil, dişetleri ve sert damak iri başlı çivi görünümündeki püstüllerle kaplıydı... Ağız kurumuştu... Virüs hem içteki hem de dıştaki deriyi soymuştu ve ağıri insanın dayanamayacağı şiddetteydi.'

Örneği inceleyen elektron mikroskobu teknisyeni aşılandı ve çiçek hastalığının yayılmasını önlemek için hastane sıkı karanti-

naya alındı. Polis ve Ulusal Güvenlik birlikleri hastaneyi kuşatıp tüm giriş çıkışları yasakladı. Enfeksiyon kontrol hemşireleri, hastalarla görüşerek temas etmiş oldukları insanları bulmaya çalıştılar. "Herhangi Bir Yer" şehrindeki aşı stoku sınırlı olduğundan Şehir Sağlık Kurulu, Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri'ne (CDC) haber verip yeni aşı getirterek enfekte kişilerle temas etmiş olan tüm bireyleri aşıladı.

Başkan konuşmasına devam ederek halkın olması gerektiği gibi hastane kanalıyla bilgilendirilmemesini esefle karşıladığını, ancak bu durumun hastanenin tecrit altında bulunmasına bağlı olduğunu söyledi. Hastaların aileleri ve dostları salgın konusunda hekimler, hemşireler, hastalar ve ziyaretçiler tarafından telefonla bilgilendirilmişlerdi. Bu durum, söylentilerin ortaya çıkmasına neden oldu ve Herhangi Bir Yer Memorial Hastanesi'nin ebola, Hong Kong gribi, menenjit, kızamık veya çiçekten kaynaklanan bir enfeksiyon hastalığı nedeniyle karantinaya alınmış olduğu gece haberlerinde yer aldı. "İki hafta önce FBI'ın, Başkan Yardımcısı'nın üniversite toplantı salonunda bin kişinin dinleyeceği konuşması sırasında bir terör saldırısı olabileceği bilgisi aldığı, ancak bu durum doğrulanmadığından tehdidin kötü bir şaka olarak değerlendirildiği doğrudur. Size daha önce bilgi veremediğim için üzgünüm ve durumun yarattığı karışıklık ve öfke için özür dilerim. Yineliyorum, panik için bir neden yoktur. Ulusal Güvenlik'in yanı sıra FEMA, CIA ve CDC'yi bu salgınla uğraşmaları için göreve çağırdım. Önümüzdeki iki hafta içinde durumun tamamen kontrol altına alınacağını umuyorum. İyi geceler, Tanrı Amerika'yı korusun."

Başkan'ın televizyon konuşmasından iki gün sonra şehrin 20.000 sakini aşılanmıştı. Öğrencilerden biri öldü; elli yeni çiçek vakası ortaya çıktı.

Başkan'ın konuşmasından bir hafta sonra 80.000 kişi aşılanmıştı ve komşu bir şehirde iki çocuk çiçeğe yakalanmıştı. Bu vakaların yeni bir hastalık dalgasına mı yoksa ilk dalga hastalarıyla temasa mı bağlı olduğu belli değildi. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri, çiçek virüsünün yeni ve farklı bir tür olmadığını ve

1989'da derin dondurucuya konan virüse benzer olduğunu bildirdi.

Başkan'ın konuşmasından iki hafta sonra 200 olası vaka bildirilmişti. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri, binlerce hekimin aşı için başvurduğunu, ancak aşının eyalet sağlık dairelerince dağıtılacağını bildirdi. Aşının şehir sakinlerinin yalnızca yüzde 15'ine yeteceğine dikkat çekti. Federal yetkililer, yeteri miktarda aşı sağlayacak hızlandırılmış bir aşı üretim programının başlatılacağını söyleyerek halkı rahatlatmak isteseler de, bu programın yirmi dört ayda tamamlanacağı öğrenilince yağma ve isyan başladı.

Başkan'ın konuşmasından bir ay sonra tüm dünyada 700'den fazla vaka saptanmıştı. Enfekte olanlar arasında ölüm oranı yüzde 30'du. Vücutları çiçekle kaplanmış küçük çocukların içler acısı görüntüsü, tüm ülkede binlerce kişinin döküntü ve ateş şikâyetiyle acil servislere ve hekim muayenehanelerine koşmasına neden oldu. Hastanelerin karantina kapasitesi aşılmınca, kuşkulu vakalar eski silah fabrikasından dönüştürülen Toplantı Merkezi'nde karantinaya alındı.

Başkan'ın konuşmasından iki ay sonra tüm dünyadan 15.000 vaka ve 2000'den fazla ölüm bildirilmişti. Yeni vaka sayısı azalıyor gibi görünmesine karşın, dünyanın birçok yerinde halkın huzursuzluğu sürüyordu. Bazı ülkeler yakın zamanda çiçek aşısı olmayan ABD vatandaşlarını ülkelerine kabul etmeye başladı. Bazı ülkeler de dışardan gelecek herkesin önce on dört gün boyunca karantinada kalmasını şart koştu. Yurt içi ve yurt dışı uçuşlar önemli ölçüde azalmıştı. Çiçek hastalığının saptandığı şehirlerdeki küçük işletmeler mal tedarik edemediklerinden ve müşteriler de alışveriş yapmak istemediklerinden iflas etti. Artık çok az kişi spor etkinliklerine ya da sinemaya gidiyordu. Öğretmenlerin işe gelmeyi reddetmeleri ve ailelerin çocuklarının "benekli canavar" ile karşılaşmalarından korkmaları sonucu okullar kapandı. Çiçek tüm dünyaya yayılmıştı ve insan hakları örgütleri, çiçek hastalığına yakalanmış kişilerin ölüme terk edildiğini, kaderleriyle baş başa bırakıldığını ya da

iyileşmeler bile kimsenin onlara yiyecek ve ev vermediğini bildiriyordu. Hastalık, toplumda panik yaratmış, resmi kurumların çalışmasını sekteye uğratarak itibarlarını zedelemiş ve halkın hükümete olan güvenini sarsmıştı.

Bu kurgu hikâye, Tara O'Toole'un *Emerging Infectious Diseases* dergisinde yayımlanan *Çiçek: Bir Saldırı Senaryosu* adlı makalesine dayanmaktadır. Aşılamanın gücünü (ve sınırlarını) ve bağışıklık yanıtının koruyucu özelliğini tam olarak kavramadığımız sürece, bu senaryo geçerliliğini koruyacaktır.

Çiçek Yayılıyor

Yüzyıllar boyunca çiçek, yüz milyonlarca kişiyi öldürmüştür. Sadece 20. yüzyılda en az 300 milyon kişiyi canından etmiştir. Çiçek fark göz etmez; sosyal sınıf, meslek veya yaşa saygısı yoktur; prensleri ve yoksulları, kralları ve kraliçeleri, çocukları ve erişkinleri, çiftçileri ve şehir sakinlerini, generalleri ve düşmanlarını, zenginleri ve fakirleri öldürmüş veya çirkinleştirmiştir. İnsanların enfeksiyon etkenini, MÖ 10.000'den hemen sonra Asya veya Afrika'da hayvan beslemeye başladıkları, tarıma dayalı kalabalık yerleşim bölgelerinde evcil hayvanlarının sahip olduğu çiçeğe-benzer hastalıklarının birinden aldıklarından kuşkulaniılmaktadır.

Çiçek hastalığı, kaynağı olan Afrika ve Hindistan'ın büyük nehirlerinin bulunduğu ve insanların kalabalık yaşadığı tarımsal vadilerden Çin'e geçti. Ticaret kervanları hastalığın yayılmasını kolaylaştırdı. Ancak İsa'nın doğduğu zamanda, muhtemelen insan topluluklarının çok küçük ve birbirinden çok ayrı olması nedeniyle Avrupa'da yayılmamıştı. MS 100 yılında çiçek hastalığı olduğundan kuşkulaniılan ve Antoninus Salgını olarak adlandırılan şiddetli bir salgın ortaya çıktı. Mezopotamya'da başlayan salgın yurda

döner askerlerce İtalya'ya taşındı. Salgın tüm şiddetiyle on beş yıl sürdü; Roma'da günde 2000 kişi ölüyordu. 8. ve 9. yüzyıllarda Müslümanların Kuzey Afrika üzerinden İspanya ve Portekiz'e geçmeleriyle çiçek hastalığı da Avrasya'nın batısında büyük yayılım gösterdi. Hastalığın Orta Asya'ya ilerlemesi sonucu İran ve Hindistan'da bulunan Hunlar da enfekte oldu. 5. yüzyılda Avrupa'ya inen Hunlar beraberlerinde çiçek hastalığını da getirmiş olabilirler. MS 1000 yılına gelindiğinde, çiçek muhtemelen İspanya'dan Japonya'ya kadar Avrasya'nın nispeten kalabalık bölgelerinde ve Akdeniz'e kıyısı olan Afrika ülkelerinde endemikti. Büyük Sahra'yı geçen kervanlar aracılığıyla çiçek Batı Afrika'nın nüfusun yoğun olduğu krallıklarına yayıldı; Doğu Afrika'nın liman şehirlerine de Arap tüccar ve köle satıcıları tarafından sürekli taşındı. 12. ve 13. yüzyıllarda Haçlıların Küçük Asya'ya yaptığı yolculuklar çiçek hastalığının Avrupa'ya yeniden taşınmasına neden oldu. 15. yüzyıla gelindiğinde çiçek İskandinavya'daydı; 16. yüzyılda ise, Rusya dışında, Avrupa'nın her ülkesine yerleşmişti. Avrupa'da nüfus artıp şehirler kalabalıklaştıkça, gittikçe artan şiddet ve sıklıkta çiçek salgınları görülmeye başladı.

İngiliz, Fransız ve İspanyol kâşif ve sömürgeciler yeni keşfedilen Amerika kıtasına gittiklerinde çiçek hastalığını da beraberlerinde götürdüler. 1521'de çiçek hastalığı, Hernan Cortes'in sayıları 600'ü bulmayan adamıyla Aztek İmparatorluğu'nu devirmesini sağladı. Cortes ve emrindeki diğer fatihler Meksika'nın doğu kıyısındaki Yucatan'da karaya çıkıp hızla Aztek başkenti Tenochtitlan'a (bugünkü México) ilerlediler ve burada kendilerinden sayıca üstün durumdaki düşman karşısında askerlerinin üçte birini kaybettiler. Geri çekilmek zorunda kaldılar; Aztekler'den tam yenilgileriyle sonlanacak son ve ezici bir saldırı beklediler. Ancak böyle bir saldırı hiç gerçekleşmedi. İspanyollar 21 Ağustos'ta şehre tekrar saldırdılar ve zaferi daha büyük

bir gücün –hastalığın– getirdiğini gördüler. “Evler ve ahşap çitlerin üstü kafalar ve cesetlerle doluydu. Sokak ve avlularda da durum aynıydı. Öldürülmüş yerlilerin bedenlerine ve kafalarına basmadan yürünemiyordu... Dayanılmaz bir koku her yanı kaplamıştı.” Çiçek hastalığı Meksika’ya daha önce girmişti: 1520’de İspanyol idaresindeki Küba’dan buraya gelen keşif heyetindeki tayfalar arasında çiçek hastası bir köle vardı. Bu ilk enfeksiyondan çiçek tüm Yucatan’da köyden köye yayıldı. Ölümmler o kadar fazlaydı ki geride toprağı işleyecek ve şehirleri koruyacak yeterli sayıda insan kalmamıştı. Sonuç, kıtlık ve karışıklıktı. Salgının felç edici etkisi, Azteklerin neden moralsiz İspanyolları kovalamadığını açıklamaktadır. Böylece İspanyollar dinlenebilmiş, yeniden bir araya gelmiş ve zaman içinde yerli nüfustan müttefikler edinmişlerdi. Çiçek, Aztekleri öldüren ancak İspanyollara dokunmayan seçici bir hastalıktı; bu durum, hastalıktan kurtulan Amerika Yerlilerinin moralini bozuyor ve yalnız İspanyolların Tanrı’nın lütfuna mazhar olduğunu düşünüyorlardı. İspanyolların taptığı Tanrı’nın bu üstün gücünün farkına varan Aztekler ve diğer yerliler Hıristiyanlığı kabul ettiler. Cortes ve adamlarının zamanında Meksika’nın toplam nüfusunun üçte birini oluşturduğu tahmin edilen 3 milyon Amerikan Yerlisi çiçek hastalığından öldü.

On iki yıl sonra (1532) başka bir İspanyol fatih, Francisco Pizarro, emrindeki 168 askerle İnka İmparatorluğu’nun lideri Atahualpa’yı tutsak etti. Pizarro, Atahualpa’yı sekiz ay esir tuttu; özgürlüğüne karşılık halkından fidye olarak altın istedi, altınları aldıktan sonra sözünden dönüp Atahualpa’yı idam ettirdi. İspanyolların Güney Amerika’yı fethetmelerine çiçek hastalığı yine katkıda bulunmuştu. Pizarro 1531’de Peru’da karaya çıktığında İnka fethi için ortam hazırdu; çiçek salgını önceden İnka İmparatorluğu’nu zaten zayıflatmıştı. İç savaş yaşanmış, Atahualpa’nın ordu-

su zayıflayıp dağılmıştı. Böylelikle çiçek hastalığı sayesinde Pizarro'nun fatihleri için zafer kaçınılmazdı.

Çiçek hastalığı, Batı Afrika'ya Kuzey Afrika'dan Gine'ye giden kervanlarla taşındı. 1490'da Portekizliler Batı Afrika'nın daha güneyindeki bölgelere bulaştırdı. Güney Afrika'ya ilk kez 1713'te, Capetown limanına Hindistan'dan gelen gemideki mikrop bulaşmış yatak çarşaflarıyla ulaştı. Amerika kıtasındaki ilk çiçek salgını 1518'de Hispaniola Adası'nda Afrikalı köleler arasında ortaya çıktı. Çiçek, Amerikan Yerlilerini öyle kırıp geçirmişti ki Pizarro fethetmeye başladığında yaklaşık 200.000'i ölmüştü bile. Hastalık nedeniyle Batı Hint Adaları, Dominik Cumhuriyeti ve Küba'daki maden ve büyük çiftliklerde ağır işlerde çalışan Amerikan Yerlilerinin yerine yeni bir işgücü konulması ihtiyacı doğdu. Yük taşıyacak insanlara duyulan gereksinim, Batı Afrika'dan Amerika kıtasına yapılan köle ticaretini hızlandıran etkenlerden biriydi.

Çiçek, ilk biyolojik silah sayılır. Kuzey Amerika'yı zapt etmek amacıyla 1763'te İngiltere ile Fransa arasında yaşanan savaşta, Sir Geoffrey Amherst'in (Kuzey Amerika'daki başkomutan) emriyle İngiliz birliklerine şöyle sorulmuştu: "Hastalıktan etkilenmemiş Kızılderili kabilelerine çiçek hastalığını göndermenin bir yolu bulunamaz mı? Sayılarını azaltmak için gücümüzün yettiği her savaş hilesine başvurulmalıdır." Pennsylvania cephesindeki en yüksek rütbeli İngiliz subayı Albay Henry Bouquet şöyle yanıt vermişti: "Ellerine geçebilecek battaniyelerle hastalığı Kızılderililere bulaştırmayı deneyeceğim ve kendim hastalanmamaya dikkat edeceğim." Çiçek püstülünden alınmış kabuklu malzemenin bulaştırıldığı battaniyeler Kızılderililere verilip pek çok hastalığa karşı hiç direnci olmayan bu insanlar arasında çiçeğin yayılması sağlandı. Sonuçta çok sayıda Kızılderili hayatını kaybetti ve yenilgi kaçınılmazdı.

Çiçek hastalığının etkeni olan çiçek virüsü en büyük virüslerden biridir ve uygun aydınlatmayla ışık mikroskopunda saptanabilir; ancak ayrıntılı yapısının büyük bir bölümü sadece elektron mikroskopunda görülebilir. Virüsün dış yüzeyi (kapsit) bir elmasın dış yüzeyine benzer ve iç bölümündeki halter şeklindeki esas kısım, çift sarmallı DNA olan genetik materyali içerir. Virüs, 35 tanesinin virülansla* ilgili olduğu düşünülen 200 gene sahiptir.

Çiçek virüsü vücuda genellikle damlacık enfeksiyonu şeklinde solunum yoluyla girer; ancak doğrudan temas veya virüsle kirlenmiş giysi, çarşaf, battaniye ve toz gibi eşya veya maddeyle (cansız şeyler) de bulaşabilir. Püstüllerdeki enfeksiyöz materyal aylarca bu özelliği bozulmadan kalabilir. Virüs ağız ve burun mukozasında ürer. Enfeksiyonun ilk haftasında hastalığa ilişkin hiçbir işaret yoktur, ancak bu evrede virüs öksürük veya sümük ile çevreye dağılabilir. Lenf düğümlerine ve daha sonra kan yoluyla iç organlara yayılır. Buralara yerleştikten sonra yine ürer. Yeniden kan dolaşımına girer. Yaklaşık dokuzuncu günde belirtiler ortaya çıkar: baş ağrısı, ateş, üşüme-titrete, bulantı, kas ağrısı ve bazen kasılmalar. Kişi çok hasta olduğunu hisseder. Birkaç gün sonra tipik bir döküntü ortaya çıkar. Hasta, döküntünün ortaya çıkmasının bir gün öncesinden tüm döküntü kabukları dökülünceye kadarki sürede hastalığı bulaştırabilir. Hastaların çoğu döküntü ortaya çıktıktan birkaç gün veya bir hafta sonra ölür. Derideki yağ bezlerinin tahribatı sonucu, çiçekbozuğu olarak bilinen kalıcı, kratere benzeyen nedbeler ortaya çıkar.

Çiçek (*variola*) virüsünün majör ve minör olmak üzere iki varyetesi vardır. Bu iki çeşit virüs, genlerindeki farklılıkla birbirinden ayırt edilir. Daha ölümcül olan *variola major*

* Bir mikroorganizmanın hastalık yapma yeteneği. (ç.n.)

virüsünde kurbanların ölüm oranı yüzde 25'e kadar çıkabilirken bu oran Amerikan Yerlileri gibi daha önce virüsle temasa etmemiş toplumlarda yüzde 50'yi geçebilir. Daha tehlikesiz bir patojen olan *variola minor*'da ise ölüm oranı yaklaşık yüzde 2'dir. 17. yüzyıla kadar Avrupa'da yaygın olan varyete bu olsa da, muhtemelen Amerika kıtasındaki İspanyol kolonilerinden tekrar Avrupa'ya getirilmesi sonucu, mutasyonla daha ölümcül bir yapıya büründü. 17. yüzyılda çiçek Avrupa'daki en yaygın ve yıkıcı hastalıktı ve yılda yaklaşık 400.000 insanın ölümüne neden oluyordu. Tüm körlük vakalarının üçte birinde etkendi. 18. yüzyılın başına gelindiğinde, çiçek hastalığı dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 10'unda ölüme, sakatlığa veya şekil bozukluğuna neden olmuştu. Avrupa'da 18. yüzyıl, çiçekbozuğunun sık görülmesi nedeniyle "pudra ve ben devri" olarak anılır. Birçok portrede görülen "güzellik benleri" (küçük bir parça renkli malzeme) nedbeleri kapatmak için kullanılıyordu. Böylelikle çiçekbozuğu yeni bir moda yaratmış oldu.

Çiçek Hastalığına "Yakalanmak"

Çiçek, insandan insana yayılan, hayvan kaynağı olmayan, diğer bir deyişle zoonotik olmayan bulaşıcı bir uygarlık hastalığıdır. Bir toplumda virüs ancak hastalık riskine açık insanlar olduğu sürece yaşar. Enfeksiyon zincirinin devam edebilmesi için, her yıl hastalığa duyarlı yeterli sayıda insanın doğması gerektiği, bunun da ancak en az 100.000 kişilik bir toplumda gerçekleşebileceği hesaplanmıştır. Çiçek, ılıman iklimlerde kışın, tropik iklimlerdeyse yağışsız mevsimde daha hızlı yayılır.

Çiçek, herkesin hastalığa açık olduğu bakir (daha önceden çiçek hastalığıyla karşılaşmamış) bir topluluğa bulaştığında büyük salgınlara sebep olmuştur, ancak sonrasında bu kişilerin çoğu iyileşerek bağışıklık kazanmış veya

ölmüşlerdir. Böylelikle hastalık da ortadan kalkmıştır. Aynı bölgede hastalığa duyarlı insanlar doğmuş veya o bölgeye göç etmişlerse, enfeksiyonun bölgeye yeniden bulaşmasıyla yeni bir salgın ortaya çıkabilir. Ancak, enfeksiyonun kısa aralıklarla sürekli tekrarlaması sonucu, bir süre sonra yalnız yenidoğanlar enfeksiyona duyarlı olacak, daha yaşlılar önceki enfeksiyonlar nedeniyle bağışıklık göstereceklerdir. Bu durumda, çiçek de tıpkı kızamık, suçiçeği, kabakulak, boğmaca ve difteri gibi bir çocukluk çağı hastalığı olur. Ancak her 5-15 yılda bir, hastalığa duyarlı insan sayısı belirli bir seviyeye ulaştığında yeni bir salgın ortaya çıkar.

Variolasyon ile Kontrol, Aşı ile Eradikasyon

Günümüzde çiçekten korunma denilince, tarihte genellikle Edward Jenner akla gelir, ancak Jenner'ın aşılama tasarımı önceden önce de hafif bir çiçek enfeksiyonu oluşturmak üzere bazı yöntemler geliştirilmişti. Eğitimli sınıflar sağlık folklorundan gelen bu uygulamaya, işlemin kesilerek yapılmasından dolayı Latince anlamı “yamamak” olan “inoculare”den türettiği “inokülasyon” adını veriyordu. Çiçek hastalığının, Latince “sivilce” anlamına gelen “varus”tan türetilen bilimsel adı “variola” olduğundan işleme “variolasyon” da deniyordu. Çok sayıda variolasyon yöntemi vardı. Çinliler çiçekle enfekte kişilere temas etmekten kaçınıyor, iyileşmekte olan bir çiçek hastasının kurumuş döküntü kabuklarından yapılan bir tozun solunmasını veya toz haline getirilmiş kabuklara sürülen pamuğun burnun içine yerleştirilmesini tercih ediyorlardı. Yakın Doğu ve Afrika’da, derideki bir kesik veya çizige çiçek püstülünden alınan materyal ovularak sürülüyordu.

Variolasyon Avrupa’ya, asil İngiliz güzeli Lady Mary Wortley Montagu’nun gayretleriyle ulaştı. Lady Mary 1715’te yirmi altı yaşındayken Londra’da çiçek hastalığına

yakalandı. İyileşti ancak çiçek hastalığı yüzünde nedbeler bırakmış, kirpiklerinin dökülmesine neden olmuştu. Güzelliğine ilelebet gölge düşmüştü. Ne var ki, yirmi iki yaşında çiçekten ölen erkek kardeşi ondan daha talihsizdi. Ertesi yıl kocası Türkiye'ye elçi olarak tayin edilince o da kocasıyla birlikte gitti. Türklerin variolasyon yönteminden haberdar oldu. Gördüklerinden o kadar çok etkilendi ki oğluna variolasyon uygulandı. 1718'de İngiltere'ye döndüğünde bu yöntemi tanıtmak için elinden geleni yaptı ve dört yaşındaki kızına da çiçek hastalığına karşı variolasyon uygulandı. Galler Prensesi Caroline'i (daha sonra II. George'un kraliçesi oldu) çocuklarına variolasyon yapılması için ikna etti. Ancak kraliyet ailesi, öncesinde bu işlemin gerçekten işe yaradığını görmek istedi. 1771'de "Kraliyet Deneyi" adı altında, idam mahkûmu altı kişiye variolasyona razı olmaları durumunda özgürlüklerine kavuşacakları söylendi. Mahkûmlar aşılandı, hiçbir yan etki görülmedi ve sonrasında vaat edildiği gibi serbest bırakıldılar. Tüm bunlara karşın daha fazla kanıt isteyen prenses, St. James Kilisesi'nin gözetimindeki tüm öksüzlere de variolasyon uygulanması konusunda ısrar etti. Sonunda yalnız altı çocuğa variolasyon yapıldı; sonuç başarılıydı. Bunun üzerine ikna olan prenses çocuklarından ikisine (Amelia ve Caroline) variolasyon yaptırdı. Sonuç yine olumluydu. Ancak Lady Mary variolasyon uygulaması konusunda sürekli, ancak tamamen de yersiz olmayan bir muhalefetle karşılaştı. Papazlar bu işlemi Tanrı'nın iradesine karşı bir hareket olarak nitelendirirken hekimler de işlemin aşılananlar ve onlarla temas edenler için tehlikeli olabileceği konusunda uyarıda bulundular. Nitekim bulaşma tehlikesi bir olayla açıkça ortaya çıktı. Lady Mary'nin çocuklarına daha öncesinde inokulasyon uygulayan hekim, genç bir kıza variolasyon yaptı. Genç kız evdeki altı hizmetçiye hastalığı bulaştırdı. Sonradan tüm hastalar tamamen iyileşse de, uygulama küçük çaplı bir salgına neden olmuştu.

Variolasyon, Amerika'daki İngiliz kolonilerinde tüm bu gelişmelerden tamamen bağımsız uygulanmaya başlandı. Boston'lı bir papaz ve bilgin olan Cotton Mather, Londra Kraliyet Cemiyeti'nin bir üyesiydi. Türkiye'de yaşayan bir hekim olan Emanuel Timoni'nin çalışmalarını okumuş olduğu halde Cemiyet'e yazdığı mektupta variolasyon işlemini Afrikalı kölelerinden Onesimus'tan öğrenmiş olduğunu bildirdi. Nisan 1721'de Boston'da bir çiçek salgını ortaya çıktı. Şehirde yaşayanların yarısı hastalanırken ölüm oranı yüzde 15'i buldu. Salgın sırasında Mather, şehirdeki hekimleri halka variolasyon uygulanması konusunda ikna etmeye çalıştı. Zabdiel Boylston dışında kalan tüm hekimler bu öneriyi reddetti. Boylston 26 Haziran'da, altı yaşındaki oğluna, kölelerinden birine ve kölenin üç yaşındaki oğluna hiçbir komplikasyon olmadan variolasyon uyguladı. Mather, Boylston ile birlikte 1722 yılına kadar 242 Boston'lıya variolasyon uygulamış ve uygulamanın onları koruduğunu görmüştü. Elde ettiği verilere göre, ölüm oranı salgınlar sırasında yüzde 15-20 iken variolasyon yapılanlarda yüzde 2,5 idi. Bununla birlikte, Boylston'ın başlıca muhalifleri papazlar değil, hekim meslektaşlarıydı.

Dünya Sağlık Kurulu, çiçek hastalığının eradike edildiğini (hastalığın kökünün kazındığını) 8 Mayıs 1980'de resmen ilan etti; ancak bu, variolasyona bağlı bir sonuç değildi. İngiliz hekim Edward Jenner'in (1749-1823) geliştirdiği ilk aşı sayesinde çiçek hastalığının kökü kazındı. Jenner, hastalığa neyin neden olduğunu veya bağışıklık sisteminin nasıl çalıştığını bilmemesine karşın ölümcül virüse karşı bağışık koruma sağlayan pratik ve etkin bir yöntem geliştirebildi. Aslında, bir halk hikâyesinden yola çıkarak çiçek hastalığının neden olacağı yıkıma karşı güvenilir ve pratik bir araç geliştirdi.

Glouchestershire çiftçileri, inek memesinde oluşan ancak kısa zamanda geçen kabarcıklarla kendini gösteren inek

çiçeği hastalığı geçirmiş kişilerin, çiçek hastalığına karşı bağışık olduklarını gözlemledi. 1774'te sığır yetiştiriciliği yapan Benjamin Jesty'ye sürüsünden inek çiçeği bulaştı ve böylelikle çiçeğe karşı bağışıklık kazandı. Bunun üzerine Jesty bilerek karısına ve iki çocuğuna inek çiçeğini inoküle etti. On beş yıl sonra bilerek çiçekle karşılaştıklarında bile hâlâ hastalığa karşı bağışıklardı. Ancak aşının geliştirilmesinde övgüyle bahsedilmesi gereken Jesty değil, çiftçinin öyküsünü yirmi beş yıl boyunca sistematik bir şekilde test eden Jenner'dır. Jenner şöyle yazmıştı: "Burada inek çiçeği hastalığı oluşturmaya çalıştığımız vakalardan hiçbirinin önceden çiçek hastalığı geçirmemiş olduğunu doğrulamak için azami dikkat ve büyük bir titizlik gösterilmelidir. Eğer bu deneyler büyük bir şehirde veya kalabalık bir toplumda yürütülseydi, bazı kuşkular olabilirdi; ancak burası kalabalık olmayan bir toplum ve bir insanın çiçek geçirmesi gibi bir olay kesinlikle kayıt altına alınıyor. Bu özel durumda da bir yanlışlık yapma riski yoktur." Önceki "Kraliyet Deneyi"nde olduğu gibi, Jenner insanlar üzerinde hiçbir çekincesi olmaksızın deneyler yapıyordu; zaten tüm hastaları da kendilerinin veya çocuklarının aşılınması için istekliydi. Jenner 14 Mayıs 1796'da, inek çiçeği geçirmekte olan Sarah Nelm adlı sütçü bir kadının bileğindeki püstülden bir damla sıvı alarak James Phipps adlı küçük bir oğlanın sağlıklı derisine sürdü. Altı hafta sonra Jenner yaptığı "vaccine"nin (Latince inek anlamına gelen "vacca" sözcüğünden gelmektedir) çiçek hastalığına karşı koruma sağlayıp sağlamadığını görmek için oğlana çiçek püstülünden alınan materyali aşıladı. Çocuk, çiçek hastalığına karşı bağışıklık kazanmış olduğundan hiçbir reaksiyon göstermedi. Sonraki yıllarda "zavallı Phipps" (Jenner ona böyle diyordu) çiçek hastalığına karşı bağışıklık açısından birçok kez denendi, ancak hiçbir zaman hastalığa yakalanmadı. Jenner elde ettiği sonuçları Kraliyet Cemiyeti'ne gönderdi;

ancak makalesi reddedilince büyük bir hayal kırıklığı yaşadı. Bunun nedeninin, kendisinin bir taşra doktoru olması ve bilimsel bir kuruluşun üyesi olmaması olduğu düşünülür. Jenner birkaç yıl daha süren denemelerinin ardından 1798’de *İnek Çiçeği Olarak Bilinen Hastalığın Nedenleri ve Etkileri Üzerine Bir İnceleme* adlı bir kitapçık yayımladı. Çalışmasında, inek çiçeği ile inokülasyonun, tıpkı variolasyonda olduğu gibi ciddi çiçek hastalığından koruyan hafif bir çiçek hastalığı yaptığını belirtti. Jenner, doğru bir şekilde, aşılama sonucu ortaya çıkan hastalığın çok hafif olması nedeniyle enfekte kişinin başkaları için enfeksiyon kaynağı oluşturmadığını gözlemleyerek muazzam öneme sahip bir buluş yapmış oldu.

Kitapçık ilk başlarda pek akis uyandırmadı ve pek çok hekim Jenner’ın fikirlerini reddetti. Ancak birkaç yıl içinde kimi saygın hekimler “Jenner’in tekniği” olarak adlandırdıkları tekniği başarıyla kullanmaya başladı. Yüzyılın sonunda aşılamanın variolasyona olan üstünlüğü anlaşılmış ve Jenner meşhur olmuştu. Parlamento Jenner’ı 1802’de 10.000 sterlin, 1807’deyse 20.000 sterlinle ödüllendirdi. Napoléon, şerefine bir madalya bastırttı. Dünya çapında birçok ülkeden de ödüller aldı. 1801 yılının sonlarında yöntemleri tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştı, ancak yeterli miktarda inek çiçeği lenfi elde etmek ya da uzak mesafelere gönderildiğinde etkisini korumak gittikçe zorlaşıyordu. Bu gereksinimi karşılamak üzere Büyük Britanya’da danaların inek çiçeğiyle enfekte edilip lenflerinin toplandığı bir Hayvan Aşılama Merkezi kuruldu. Başlangıçta, elde edilen lenfin kalitesi değişkendi, ancak gliserin ilavesinin uzun süreli koruma sağladığı görülünce bu yöntem standart üretim yöntemi oldu. “Gliserinli dana lenfi” ilk kez 1895’te dağıtıldı. Bulgularının genel kabul görmesinden sonra Jenner’ın deneylerinde inek çiçeği kaynağı olarak kullandığı Blossom adı verilen dananın derisi

bir camekâna yerleştirilerek bugün de bulunduğu St. George Hastanesi'nin kütüphanesinde sergilendi.

Aşılanma Nasıl Etki Eder?

Çiçek enfeksiyonu geçirip iyileşme, variolasyon veya aşılama bu hastalığa karşı korunmamızı nasıl sağlar? Bu durumun basit açıklaması, kişinin bağışıklık kazanmış olmasıdır. Bağışık olmak demek, vücudun önceden karşılaşmış olduğu yabancı bir maddeye karşı özgül yanıt verebilmesidir. Bağışık yanıtın etkin olabilmesi için o maddeyle ikinci kez karşılaşmada hızlı olması gerekir. Yabancı bir saldırgana karşı vücudumuzu koruyan bağışıklık sistemimizin temel özellikleri nelerdir? Birincisi, yabancı maddeleri (“kendimizden olmayanı”) “kendimizden” ayırabilmelidir. İkinci olarak, o maddeyle önceden karşılaşmış olduğunu hatırlayabilmelidir; diğer bir deyişle, belleği olmalıdır. Üçüncü olarak, ekonomik olmalıdır; diğer bir deyişle, gereksinime göre açılıp kapatılabilmelidir. Ve dördüncü olarak, yabancı maddeye özgül olmalıdır.

1890'da bağışıklığa ilişkin iki önemli buluş yapıldı. Berlin'de Robert Koch ile birlikte çalışan Emil von Behring (1854-1917) ve Kitasato Şibasaburo (1852-1931) küçük miktarlarda tetanos toksini tavşanlara enjekte edildiğinde tavşan serumunda, diğer bir tavşanı tetanos toksininin ölümcül dozundan koruyan bir madde oluştuğunu buldular. Toksini nötralize eden (etkisini ortadan kaldıran) bu maddeye “bağışık serum” adını verdiler. Toksinin aşı yoluyla verilmesi tavşanı tetanostan korumuştur. Üstelik Von Behring ve Kitasato tarafından saptanan bağışık korunma, “bağışık serumun” enjekte edilmesiyle hayvandan hayvana geçirilebiliyordu. Diğer bir deyişle, pasif bağışıklık elde etmek olanaklıydı; yani aktif yabancı maddeyle bağışıklık kazanan bir hayvandan alınan serumun bağışık olmayan bir hayvana

verilmesi (enjekte edilmesi) ile bağışıklık ödünç alınabilirdi. (Pasif bağışıklama veya “ödünç bağışıklık” arı, örümcek veya yılanların ölümcül zehirlerinin etkilerini nötralize eden uygun antitoksin içeren serumların enjekte edilmesiyle hayat kurtarıcı olabilir.) Berlin’deki laboratuvarında çalışan Behring ve diğerleri için “bağışık serumların” insan hastalıklarının tedavisinde kullanılması konusundaki araştırmaların yolu açılmıştı. Alman hükümeti “bağışık serum” içindeki etkin maddenin tanımlanmasını beklemeden çok sayıda toksine karşı “bağışık serumları” üretecek fabrikaların kurulmasını desteklemeye başladı.

Von Behring ve Kitasato bağışık serumda bu toksinleri nötralize eden maddeye antitoksin (“zehre karşı” anlamında) adını verdiler. Bağışık serumda bulunan çeşitli etkin maddelerden biri olan antitoksin, yabancı maddenin tavşan, at, tavuk, fare, kobay, maymun, sıçan veya insanlara enjekte edilmesiyle elde edilir. Etkin maddenin genel adı “antikor”-dur. Özetlersek, antitoksin bir çeşit antikordur.

Paul Ehrlich (1854-1915) Berlin’de Koch’un laboratuvarına geldikten sonra bağışıklık üzerinde araştırmalara başladı. Nötralize olan toksin miktarı ile kullanılan antitoksin miktarı arasında doğrudan (bire bir) bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Bir antikorum gücü, antikor titresi olarak tanımlanır ve belirli bir miktar antijenin eşit miktardaki antikora bağlanması için yapılması gereken seyreltme derecesiyle gösterilir. (Titre ne kadar yüksekse, serumun gücü de o denli yüksektir; başka bir deyişle, yüksek titrelili bir bağışık serumun, zayıf bir bağışık serumla aynı etkiyi gösterebilmesi için büyük oranda seyreltilmesi gerekir.) Ehrlich’in titre kuralı kuramsal düzeyde kalmadı, Von Behring’in antitoksininin standart miktarlarda ve güçte hazırlanmasını da sağladı. Ehrlich ayrıca, difteri ve tetanos toksinlerinin saklanırken zamanla toksik etkilerini kaybetmelerine karşın bağışık serum eldesindeki etkilerini koruduklarını buldu.

Araştırmalarını başka toksinlerle sürdüren Ehrlich, bir toksine kaşı elde edilen serumun başka bir toksine karşı koruma sağlamadığını ortaya koydu; yani, hayvanın yaptığı antitoksin özgüldü. Bu özgüllük hemen hemen her yabancı madde için geçerli olduğundan, Ehrlich antikorların her yabancı maddeye karşı özgül olarak oluştuğu sonucuna vardı. Antikor oluşmasına neden olan toksin gibi maddelere antijen adı verildi. Antijen vücuda yabancı olan herhangi bir maddedir. Bakteri veya onun toksini, çiçek gibi bir virüs, başka bir kişinin bir parça dokusu veya protein, nükleik asit veya karbonhidrat polimeri (polisakkarit) gibi yabancı bir kimyasal madde antijen olabilir.

Ehrlich ayrıca antijen ve antikörün birbiriyle nasıl etkileşime girdiğine kesin bir açıklama getirdi. “Kilit ve anahtar” adını verdiği teorisinde kilidin deliği antijen, anahtarın dişleri ise antikordu. Bir anahtar ancak kendisine ait kilidi açabilirdi. Antijen-antikör ilişkisi, terzinin diktiği eldivenin ele tam oturmasına da benzetilebilir. Böyle bir eldiven yalnızca belirli bir şekli olan o ele uyacaktır. Benzer şekilde, ancak kusursuz bir uyum sağlandığında antijen antikörle birleşecektir. Her ne kadar antijenler büyük moleküller olsalar da, antikörün yapışmasını sağlayan yüzeylerindeki küçük bir bölgedir. Bu küçük antijenik belirleyicilere epitop adı verilir.

Variola vaccinae’ye (inek çiçek hastalığı) karşı oluşan antikörler *variola major* virüsünü nötralize ettiğinden aşılama kişiyi çiçek hastalığından korur. Daha basit bir ifadeyle, vücut inek çiçeği antijenine karşı antikör oluşturduğunda, inek çiçeği epitopları çiçek epitoplarına çok benzediklerinden, bu antikörler çiçek epitoplarıyla tam bir uyum içinde birleşir (antikörler çapraz-reaksiyon gösterir) böylelikle *variola major* virüsünün üremesi engellenmiş olur.

Bağışıklık Nasıl İşler?

Kan, plazma adı verilen ve içinde alyuvarlar ve akyuvarların yüzdüğü proteinli, tuzlu bir sıvıdan oluşur. (Kan plazması pıhtılaştığında, geride kalan ve pıhtılaşma molekülleri içermeyen sıvıya serum adı verilir.) Bağışıklıkta alyuvarların rolü yoktur; buna karşılık, akyuvarlar –lenfosit, monosit ve makrofajlar– bağışıklık sisteminin önemli öğeleridir. Antikorlar, özel bir lenfosit türü olan B lenfositler veya B hücreleri tarafından oluşturulur. B lenfositinin yüzeyinde yabancı antijeni tutan bir antikor molekülü bulunur. Antijen B hücre yüzeyine yapışınca, B hücresi (bu evredeki adı plazmablast) bölünmek için tetiklenir ve bu bölünmeden oluşan birbirinin aynı yeni hücrelerin oluşturduğu topluluğa klon adı verilir. Klon topluluğunun üyelerine plazma hücreleri denir. Her bölünme yaklaşık on saat sürdüğünden yeterli sayıda plazma hücresinin oluşması günleri bulur. Plazma hücreleri, antijene özgü, bol miktarda antikor oluşturan ve bunları kan plazmasına gönderen hücresel fabrikalardır. Tek bir plazma hücresi saniyede 2000’den fazla veya saatte yaklaşık 10^6 antikor molekülü salgılayabilir. Farklı plazma hücreleri de, ilk hücre bölünmesini tetikleyen antijene göre *farklı* özgülükte 10^{15} *farklı* çeşitte antikor sentezleyebilir. Oluşan antikorlar birçok şekilde koruma sağlayabilir: Antijeni nötralize edebilirler, virüsle enfekte hücreleri (veya bakterileri) eritebilirler (parçalayabilirler), virüsün hücreye girmesini önleyebilirler veya mikropları daha çekici kılıp fagositlerin onları yakalamasını sağlayabilirler. B hücrelerinin tümü plazma hücrelerine dönüşmez; bazıları pasif kalıp bellek hücresi olarak görev yapar. Bağışıklık sistemi bir süre sonra aynı antijenle tekrar karşılaştığında, bellek hücreleri hızla bölünüp plazma hücrelerini oluşturarak antikor sentezini ve salgılanmasını sağlar. Bu hızlı yanıtın verilebilmesi için önceden antijenle karşılaşmış olması

gerekir ve aynı aşığı tekrarlayanın temelinde de bu mekanizma yatar.

B hücreleri tarafından oluşturulan antikorlar, koruyucu bağışıklıkta bağışıklık sisteminin bir bölümünü oluşturur. Bağışıklık sisteminin diğer bölümünü farklı bir dizi lenfosit olan ve antikora bağlı bağışıklıkla ilişkisi bulunmayan T hücreleri oluşturur. 1960'lı yıllarda kemik iliğı ve timüsün memeli bağışıklık sisteminin “ana organları” olduğu bulunmuştur. Kan ve bağışıklık sisteminin farklı hücre tiplerinin üretildiğı kemik iliğı, kan kök hücrelerinin de bulunduğu yerdir. İlkel, özelleşmemiş hücreler olan kök hücrelerin bölünerek diğer hücreleri oluşturma dışında bir görevi yoktur. Ancak kök hücre bölündüğünde birbirine benzemeyen iki yavru hücre oluşur: Bir yavru hücre aynen ana hücre gibidir, diğeri ise büyüüp çok özel bir hücreye dönüşebilir. Böylece, kök hücreler kendi kendilerini yenilerken aynı zamanda B ve T hücreleri gibi özel hücreleri de oluşturur. T lenfositleri kemik iliğinde oluşur, ancak kan dolaşımı yoluyla hareket ederek boyunda bir bez olan timüse yerleşirler.

Timüs lenfoid dokudan yapılmıştır ve kalbin hemen üzerinde bulunur. Çocuklarda oldukça büyüktür, ancak ilerleyen yaşlarda küçülüp büzüşür. Timüs, kemik iliğinden gelen T lenfositlerin bir süre için yerleştikleri ve olgunlaşıp (veya “eğitim” alıp) çoğaldıkları yerdir. Timüste olgunlaştıklarından “timüsün eğittiğı” (T) hücreleri olarak adlandırılırlar. Timüste bulundukları sırada bazıları seçilip yardımcı T hücreleri (CD4 hücreleri de denir) veya katil T hücrelerine (CD8 hücreleri de denir) dönüşür. Katil hücreler “sitotoksik T lenfositler” (CTL) olarak da adlandırılır. Bu T hücrelerinin yavrularından bir bölümü timüsten ayrılıp kan dolaşımı yoluyla diğer lenfoid organlara (dalak, bademcikler ve çeşitli yerlerdeki lenf düğümlerine) giderek yerleşir veya kanda dolaşmaya devam eder.

Antikorlar hücrelerin içinde gizlenmiş virüs ve riketsiyalar gibi mikroplara saldıramaz. Saldırı, CTL hücrelerinin işidir. CTL'ler tüm vücutta bu hücre içi patojenlerin tehdidi altındaki hücreleri arar. Vücutta “kendinden olmayan” gibi görünen tüm hücrelere saldırarak ortadan kaldırdıklarından katil olarak tanımlanmışlardır. Ancak katil hücre doğrudan virüse değil, virüsün saklandığı –artık kendinden olmayan– hücreye saldırır. Öldürmenin iki yolu vardır. Birinci mekanizmada, CD8 reseptörü olan CTL'ler yabancı bir hücreyle karşılaştığında ona yapışarak yüzeyine bir “güvenlik kodu” damgalar ve “kendinden olmayan” bu hücrenin kendi kendini ortadan kaldırması için tetiği çeker. Aslında CTL, saldırganı “gümüş mermi” ile kendi vurmaz; patojenin enfekte ettiği hücreye “öl” emri verir. Diğer mekanizmada ise, CTL delik açıcı bir molekül kullanır ve açılan delikten enfekte hücreye zararlı enzimlerden oluşan ölümcül bir kokteyl enjekte eder. CTL yanıtı, yabancı antijenle karşılaştıktan sonraki ilk 5 günde güçlüdür, 7. ve 10. günler arasında en yüksek seviyesine çıkar ve sonrasında zamanla azalır. (Antikorlar genellikle CTL yanıtından sonra ortaya çıkar.)

T hücreleri enfeksiyona karşı nasıl koruma sağlar? Hücresel bağışıklıkta savunmanın ilk cephesini makrofajlar oluşturur. Bağışıklık sisteminin “piyadeleri” olan makrofajlar, aynı zamanda bağışıklık sisteminin hücresel elektrikli süpürgesi veya süzücüleridir. Yabancı patojenleri (virüs veya bakteri) ve hatta ölü veya ölmekte olan patojenleri içeren hücreleri yerler, sindirirler ve kusarlar. Böylelikle, parçalanmış antijen kırıntıları, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) II adı verilen başka bir molekülle birlikte hücre yüzeyinde yerini alır. Bu MHC II ve yabancı antijen kombinasyonu bir yardımcı T lenfosit bilgisi sağlar. Yardımcı T hücresinde CD4 reseptörü bulunur (bu reseptör antikor değildir) ve CD4, MHC-antijen kombinasyonuna bağlanıp bilgi aldıktan sonra bölünmeye başlayarak bir klon oluşturu-

rur. Klon antikör değil, lenfokin adı verilen kimyasal ulaklar salgılar; lenfokinler diğer lenfositleri veya makrofajları etkin hale getirir veya MHC II taşıyan B hücrelerini etkin hale getirerek onların antikör sentezlemesini ve salgılamasını sağlayabilir. Ayrıca, B hücrelerinde olduğu gibi, yabancı bir antijenle karşılaşmanın ardından geriye bellek T hücreleri kaldığından antijenle ikinci kez karşılaşmada yanıt hızlı ve özgüldür. CD4 yardımcı T hücresi, bağışıklık sisteminin iki kolu olan hücresel bağışıklık ile antikora bağlı bağışıklık arasındaki bağlantıyı sağlayan kilit taşıdır. Antikörler yabancı istilacıların hücreleri enfekte etmesini önler, hücresel bağışıklık elemanları ise enfekte veya yabancı hücreleri bulup imha eder.

Sitotoksik T lenfositler vücudun kendi hücrelerine veya yardımcı T hücrelerine zarar vermez. Çünkü vücuttaki tüm hücrelerde (alyuvarlar dışında) başka bir histokompatibilite molekülü olan MHC I bulunur. Böylece enfekte hücreler durumlarını, aynı zamanda MHC I olan CTL'ye bildirir. Sitotoksik T lenfositler bu bilgiyi aldıktan sonra enfekte hücre öldürölür. Ancak yardımcı T hücresi, MHC II olduğundan ya CTL tarafından tanınmaz veya CTL, yardımcı T hücresinin vücudun kendi hücresi olduğü şeklinde bilgilendirilmesinden dolayı öldürölmez.

Atenüasyon (Zayıflatma) ve Bağışıklama

1875'te Louis Pasteur koleraya karşı bağışıklık sağlama-ya çalıştı. Tavukları öldüren kolera bakterilerini laboratuvar-
da üretmeyi ve bu bakterileri sağlıklı tavuklara enjekte ederek hastalığı oluşturmamayı başardı. Anlatılanlara göre kolera kültürlerini, havayla temas edecekleri şekilde laboratuvarında bir rafa koyduktan sonra yaz tatiline çıktı; laboratuvarına dönüp eski kolera kültürünü tavuklara enjekte ettiğinde büyük bir şaşkınlıkla hayvanların hastalandığını,

ancak ölmediklerini gördü. Bunun üzerine Pasteur bakterinin taze bir kültürünü hazırlayıp tavuklara enjekte etmek istedi, ancak elinde çok az sayıda tavuk bulunduğundan önceden enjeksiyon yapmış olduğu tavukları kullandı. Yine büyük bir şaşkınlıkla tavukların koleradan ölmediklerini gördü; hayvanlar koleradan korunmuştu. Olgunlaşma ve havayla temasın (ve olasılıkla yaz sıcağının) bakterilerin virölansını (hastalık oluşturma gücünü) azalttığını ve böyle zayıflatılmış bir bakteri suşunun hastalığa karşı koruyucu olarak kullanılabileceğini düşündü. Bir önceki yüzyılda Jenner'ın yapmış olduğu çalışmayı onurlandırmak üzere, zayıflatılmış bakteri suşuna “vaccine” (aşı) adını verdi. Pasteur bu bulgularını başka hastalıklara da uyguladı ve 1881'de koyunları şarbon hastalığına karşı koruyabildi. 1875'te, kuduz ile enfekte olmuş hayvanların kurutulmuş omuriliklerinden hazırlanan ilk aşığı bir insana uyguladı. Kuduz bir köpeğin ısırığı Joseph Meister adlı çocuk hayatta kaldı ve böylelikle Pasteur aşılamanın etkisini kanıtlamış oldu. Zayıflatma, tüberküloz aşısı BCG (Bacillus Calmette-Guérin) yapımında da kullanıldı (*bkz.* s. 176-177); aşı, sığır tüberküloz basilinin öküz safrası içeren besiyerinde on üç yıl boyunca üç haftada bir yapılan 231 pasajı* sonucu zayıflatılmasıyla elde edildi. Ancak bazıları zayıflatmanın sorun yaratacağını düşünmektedir: Bakterinin iyicil şeklinin zamanla virülan (hastalık yapan) şekle dönüşerek koruma sağlamak yerine hastalık yapmayacağından nasıl emin olabiliriz?

Sonuçlar

Aşılamanın sağlığınıza olan katkılarını görmezden gelmek zordur. Çocukluk çağında difteri, boğmaca, kızamık,

* Yeniden üretmek amacıyla bakteri kültürünü yeni bir besiyerine ekmek. (ç.n.)

kabakulak, çiçek ve kızamıkçığa karşı olanların yanı sıra tetanos, kolera, sarıhumma, çocuk felci, grip, hepatit B, bakteri pnömonisi ve kuduz aşıları olmasa çocuk çağında ölüm oranı muhtemelen yüzde 20-50 arasında seyrederdi. Gerçekten de, aşılamanın yapılmadığı ülkelerde bebekler ve küçük çocuklar arasındaki ölüm oranı günümüzde bu düzeydedir.

Pasteur'ün standartlaştırılmış ve istenildiğinde tekrar üretilen aşılar konusundaki başarısından sonra 1886'da Amerika Birleşik Devletleri büyük bir adım attı. Theobald Smith ve Edmund Salmon, ısıyla öldürülmüş kolera mikrobunu içeren bir aşının güvercinleri koleradan koruduğunu bildiren bir rapor yayınladılar. İki yıl sonra bu araştırmacılar ısıyla öldürülmüş mikrop içeren aşığı ilk bulan kişiler olduklarını ileri sürdüler. Araştırmaları, Chamberland ve Roux'nun (Louis Pasteur'ün laboratuvarında çalışıyorlardı) aynı sonuçlara ulaştıkları çalışmasından on altı ay önce yayımlanmış olmasına karşın Pasteur'ün ünü ve yaygın itibarı nedeniyle "ilk ölü aşı" iddiaları, Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde çalışanlara gösterilen hayranlık havası içinde kaybolup gitti. 1870-1890 arasında tifo, veba ve kolera için ölü aşılar hazırlandı; yeni yüzyıla girerken zayıflatılmış iki virüs aşısı (*Vaccinia* ve kuduz) ve üç ölü aşı insanların kullanımına sunulmuştu. 1923'te formalinle aktifliği giderilmiş difteri toksini (toksoit) ve 1927'de BCG gibi başka başarılar da olsa, virüslerin civciv embriyolarında ve insan hücre kültürlerinde üretilmesi sonucu aşı yapımının altın çağı aslen 1949'da başladı. Bu gelişme, ilk canlı çocuk felci aşısı (1950); formalinle aktifliği giderilmiş Salk çocuk felci aşısı; zayıflatılmış Japon ensefaliti, kızamık ve kızamıkçık aşıları ve inaktif kuduz aşısının üretilmesini sağladı. 1970'li ve 1980'li yıllarda pnömokok, meningokok ve *Haemophilus influenzae*'nin polisakkarit yapısındaki kapsüllerinden bakteri aşıları hazırlandı. Günümüzde modern

aşıların çoğu yeni teknolojiler kullanılarak üretilmektedir: DNA aşıları, alt-ünite aşıları (safılaştırılmış proteinler veya polisakkaritler), genetik mühendisliğı ürünü ve virüslerle aktarılan antijenler. Ancak canlı grip virüsü aşısında olduğı gibi, eski yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Saygın bir aşı uzmanının dediğıine göre, “Bu yeni teknolojiler başarıya ulaşırsa, aşının altın çağı platin çağına dönüşecektir.” Tüm bunlar, ileri görüşlü bir İngiliz taşra hekimi olan Edward Jenner’ın, halk arasındaki bir inancı insanları hastalıklardan koruyan pratik bir yöntemle dönüştürmesiyle başlamıştır.

Hıyarcık Vebası (Bubon Vebası)

Koruyucu önlemler etkisiz kaldı. Özel görevliler kentin çöplerini temizlediler. Hastaların kentten içeri girmeleri yasaklandı. Sağlık önlemleri arttırıldı. Ayinlerde bir kez değil belki bin kez aman dilendi. Sofular Tanrı'ya yakardılar... baharın ilk günlerinde amansız hastalık birden korkunç etkisini göstermeye başladı... hastanın burnundan kan gelmesi ölümün kaçınılmazlığının belirtisi sayılıyordu... salgının başlangıcında erkeklerde de, kadınlarda da, kasıkta, koltuk altlarında yumrular ortaya çıkıyordu; kimisi elma kimisi yumurta büyüklüğüne ulaşıyordu... Önce ortaya çıktıkları yerden... vücudun her yanına yayılıyorlardı. Daha sonra hastalığın belirtisi kara ya da mor lekelerle dönüşüyor, lekeler kollarda, bacaklarda, vücudun başka yerlerinde görülüyor, kimi kez iri, aralıklı, kimi kez küçük, yan yana oluyorlardı... İyileşebilen hasta yok gibiydi, sözünü ettiğim belirtilerin ortaya çıkmasını izleyen üç gün içinde hasta ölüyordu. Hastaya göre, ölüm daha erken ya da daha geç olabiliyordu... sağ kalanlarda değişik korkulara, kaygılara yol açıyordu. Herkes aynı çirkin davranışı benimsiyor, hastalardan eşyalardan uzak duruluyordu. Böyle davranınca yaşamın güvence altına alındığına inanılıyordu... Bunlar bir araya gelip, başkalarıyla ilişkilerini kesiyorlardı. İçinde hiç hasta bulunmayan, daha rahat yaşanabilecek evlere kapanıyor, lezzetli yemekler yiyor, iyi şaraplar içiyor, eğlenenin her türlüünden kaçınıyorlardı; kimsenin kendileriyle konuşmasına izin vermiyor, ölüm ve hastalık konusunda dışarıdan gelebilecek haberlere

kulaklarını tıkıyor, müzik dinlemekle, ellerinin altında ne varsa onunla yetiniyorlardı.*

Giovanni Boccaccio (1313-1375), *Decameron* (1350 dolayları) adlı eserinin giriş bölümünde İtalya'nın Floransa kentinde veba dönemlerini çok açık betimlemiştir. Boccaccio bu "kırandan" kurtulmuştu, ancak onun kadar şanslı olmayanlar vardı. Salgın sona erdiğinde Avrupa ve Ortadoğu'daki toplam nüfus 100 milyondan 80 milyona inmişti. Avrupa, Yakındoğu ve Afrika'yı 1346'dan 1352'ye kadar kasıp kavuran ve Boccaccio'nun kaleme aldığı bu salgın hastalık muhtemelen, kayıtlı tarihteki en büyük halk sağlığı felaketlerinden biriydi. MÖ 5000'den itibaren sürekli artan insan nüfusuna bir nokta koydu. Avrupa'daki nüfusun yeniden eski sayısına dönmesi yüz elli yıldan fazla zaman aldı. Kimileri toplumdaki bu çöküşü Malthus'un kehanetinin (34. sayfada ana hatlarıyla anlatılmıştı) gerçekleştiği şeklinde yorumlamıştır. Fakat tarihçi David Herlihy, Kara Ölüm olarak da adlandırılan bu veba salgının "pozitif kontrol faktörlerinin" (hastalık, savaş ve kıtlık gibi) yol açtığı bir felaket olmadığını, aksine Malthusçu bir ikilemi ortadan kaldırmaya hizmet eden bir dış etken olduğunu iddia etmektedir. Yani, topluluğun sayısal büyüklüğündeki değişimlere karşın, "koruyucu kontrol faktörleri" (miras uygulamalarındaki değişiklikler, evlilik yaşının büyümesi ve doğum kontrolü gibi) sayesinde nüfus düzeyleri uzun dönemler boyunca nispeten sabit kalabilmiştir. Kara Ölüm Malthusçu ikilemi ortadan kaldırmaktan çok daha fazlasını yapmıştır: Avrupalıları, toplumlarını çok farklı yollardan yeniden yapılandırmaya ve bu hastalığın yayılmasını kontrol altına almak için halk sağlığı önlemlerini kurumsallaştırmaya yöneltmiştir.

* *Decameron*, Giovanni Boccaccio, çev. Rekin Teksoy, Oğlak Yayınları, 6. Baskı, 2003.

Kilise, bunun Kıyamet Günü olduğunu ve günahkârların daha az acı çekmesi için hiçbir şey yapılamayacağını öne sürerek vebanın sorumluluğunu Tanrı'ya yükledi. Ancak, insanlara son dualarını yaptıran rahipler arasındaki yüksek ölüm oranı, ruhban sınıfına yönelik inancı sarstı, çünkü hastalıktan kaynaklı ölümleri ve bu ölümlerin yayılmasını önlemekte çok aciz görünüyorlardı. Kilisenin artık insanlara yeterince huzur sağlayamamış, ıstırap çekmenin ne demek olduğunu bilmekle kalmayıp hastaları da iyileştirme gücüne sahip koruyucu azizlere olan ilgiyi artırdı. Bu salgın hastalık azizlerinden biri Aziz Roch, bir diğeri de Aziz Sebastian'dı.

Tıp ve eğitim de etkilenmişti. Avrupa'nın büyük üniversitelerinde tıp kürsüsündekiler hayatlarını kaybedince yerlerine gelen genç ve yeni doktorlar diğer klinik branşlara yönelmişlerdi. İçinde parfüm veya baharat bulunan bir gaga, cilalı deriden bir pelerinle tamamlanan bir kıyafet giyen, gözlerine gözlük takan, bir buhurdanlık taşıyan ve hastalarla ilgilenen cerrahlar arasındaki ölüm oranı diğer doktorlardakinden daha yüksekti. Bu nedenle hastalıkları tedavideki rollerine pek değer verilmiyordu. Asıl itibar sahibi berberlerdi; kan alma ve cerrahi müdahaleler mesleklerinin bir parçası oldu. Bu, insanın sağlıklı ve hasta durumdaki anatomisiyle ilgili çalışmaların da önem kazanmasına yol açtı ve hastalıkların nasıl bulaştığına dair net bir kuram ortaya koyamayan Galenos'un felsefesi de eski önemini kaybetti.

Ölü sayısı arttıkça okumuş insan sayısı azaldı. Bu durum özellikle hukukçuların, hekimlerin ve rahiplerin yetiştirildiği üniversiteleri etkiledi. Seyahatin kısıtlanması öğrencilerin uzak şehirlerdeki üniversitelere kaydolmasına engel olunca yeni üniversiteler kuruldu. Eğitim için artık Bologna veya Paris'e gitmeye gerek yoktu. Bazı eğitim merkezlerinin önemi azaltan bu durum eğitim reformuna yol açtı; eğitim yerel dillerde gerçekleştirilmeye başladı.

El emeğiyle yapılan hizmetler için parayla ödeme yerleşmeye başladığından serfler ve toprak sahiplerine dayalı feodal sistem geriledi. Şehirlerdeki işgücünün azalması, işçilerin elini güçlendirdi ve böylece daha yüksek ücret isteyebilmelerini sağladı. Sonuç olarak, yaşam standardı yükseldi. Kara Ölüm'ün bir başka sonucu, açık denizlerde yapılan taşımacılıkta ölçek ekonomisinin benimsenmesiydi. Daha az mürettebatı olan daha büyük gemiler uzun süre denizlerde kalabiliyor, bir limandan diğerine doğrudan gidiyordu. Fakat bu, gemilerin daha iyi yapılmasını, seyir aletlerinde iyileştirmeyi ve yük ve gemiye yapılan yatırımın teminat altına alınabilmesi için deniz sigortacılığı gibi yeni ticari girişimleri gerektiriyordu. Sonuç olarak, bankerler ve zanaatkârlar gibi tüccarlar da daha çok güç sahibi oldular. Yeni ekonomi giderek çeşitlendi, sermaye daha yoğun kullanılır oldu, teknolojik yenilikler önem kazandı ve servetin yeniden dağıtımı daha büyük bir ölçekte gerçekleşti.

Etken

Veba ortaçağ Avrupa'sını kasıp kavururken hastalığın bulaşıcı olduğu giderek daha iyi anlaşılır hale gelmişti... Fakat bunun nedeni, kötü, pis kokan havanın (miyasma) solunması mı yoksa kirlenmiş suların içilmesi miydi? Vebanın olası etkeni üzerine *De Contagione et Contagiosis Morbis* (Bulaşma ve Bulaşıcı Hastalıklar Üzerine) adlı kitabında makul bir teori geliştiren ilk hekimlerden biri Girolamo Fracastoro'ydu (1478-1533). Fracastoro, vebanın (ve başka hastalıkların) "bulaştırıcı tohumlar" (*seminaria*) ile taşınabileceğini yazmıştı. Teorisi, Papa III. Paul'ün doktoru kimliğiyle veba salgınına karşı bir tedbir olarak Trento Konsili'nin Bologna'ya naklini önerdiği zaman uygulamaya kondu. Dönemin diğer hekimleri Fracastoro'nun teorisine katılmıyorlardı ve lavman, hacamat, tütsü, idrarda yıkan-

ma ve dua etmek gibi amaca hizmet etmeyen fikirler hızla Fracastoro'nun uygulamasının yerini aldı. Ancak, devrin entelektüel iklimi Fracastoro'nun bulaşma tohumları teorisini destekleyecek düzeyde olsaydı bile sorumlu etkenin ne olduğunu tam olarak belirleyebilmek ancak birkaç yolla mümkün olabilirdi. "Tohumları" tanımlamak ve bulaşmalarını önlemek hem teknik yenilikler hem de enfeksiyöz (bulaşıcı) hastalıklara yaklaşımda bir değişiklik gerektiriyordu. Yeni görüş, hastalığın vücuda mikrop adı verilen mikroskopik parazitlerin girmesi sonucunda oluştuğuydu ve teknolojik yenilikler, yani mikroskop Fracastoro'nun *seminaria*'sını görünür kılabılırdi. Buna rağmen bu düşünce ile teknoloji arasındaki bağın oluşması için, Kara Ölüm'ün ortaya çıkmasının ardından beş yüzyıldan uzun bir zaman geçmesi gerekecekti. 19. yüzyılın ortalarında, biri Fransa'da Louis Pasteur'un (1822-1895), diğeri Almanya'da Robert Koch'un (1843-1910) liderliğindeki iki ekol, belirli bir mikrobun belirli bir hastalığın etkeni olduğunu belirledi; yani mikrop teorisini ortaya atmışlardı.

1850'de Koch, Pasteur ve onların izindeki mikrop avcıları hastalık oluşturma teorisinin yanı sıra daha yetkin büyütme mikroskoplarla donanarak veba epidemisinin etkenini aramaya başladılar. 1860 yılında, hastalık Çin'in savaş nedeniyle perişan olmuş Yunnan bölgesinde ortaya çıktığında şans yüzlerine güldü. Hastalık, daha sonra Çin'in güney kıyılarına ve modern buharlı gemiler ve trenler aracılığıyla hızla dünyanın geri kalan bölgelerine yayıldı. 1894'te Hong Kong'a ulaştığında Pasteur, Fransız kolonisindeki sıhhiye hizmetleri sınıfının İsviçre doğumlu üyesi Alexandre Yersin'i, veba mikrobunu izole etmek üzere yolladı. İlk başta Yersin'in morga girmesine izin verilmedi, fakat göz yumma ve rüşvet vebadan yeni ölmüş bir denizciyi inceleme iznini çıkardı. Ölü denizcinin kalçasındaki "tümörü" steril bir iğneyle delen ve içinden bir miktar sıvı çıkaran Yersin,

daha sonra sıvıyı mikroskop altında inceledi, birkaç kobaya birazını şırınga etti ve kalanını Paris'deki Pasteur Enstitüsü'ne gönderdi. 24 Haziran 1894'te Yersin, Pasteur'e sıvının Gram boyasıyla çok zayıf boyanan, yani Gram negatif olan bakterilerle dolu olduğunu yazdı. (Gram boyası kristal viyole boyası içerir. Öldürüldükten ve yıkandıktan sonra bakterilerin bazıları mor boyayı tutarken bazıları boyayı geri verir; mor kalanlar Gram pozitif, boyayı geri verenler ise Gram negatif olarak adlandırılır.) “Bu, kuşkusuz veba mikrobudur” diye yazan Yersin, birkaç gün sonra denizci-deki tümörden (bubo) çıkardığı sıvıyı enjekte ettiği kobayların öldüğünü ve vücutlarının aynı bakteriyle dolu olduğunu gördü. Hong Kong sokaklarında, hastane koridorlarında ve morgda gördüğü çok sayıda ölmüş sıçan Yersin'in ilgisini çekti. Bu ölü sıçanlardan bazılarını incelediğinde, aynı bakterinin bulunduğunu keşfetti. Kesin olarak, vebanın hem sıçanları hem de insanları enfekte ettiğine karar verdi. Yaklaşık aynı zamanlarda, vebaya bir mikrobun neden olduğuna ikna olan Koch, ortağı Kitasato Şibasaburo ve çok sayıda asistanını pek çok ekipmanla birlikte veba mikrobunu bulmaya yolladı. Kitasato vebadan ölen bir denizcinin parmağından bakteriyi üretmeyi başardı, fakat üreyen mikrop (suş) Gram pozitifti. Kitasato bu mikrobun insanda ya da başka bir hayvanda veba oluşturabildiğini de doğrulayamadı. Kesin tanı: Veba, çomak şeklinde, Gram negatif sonuç veren ve kâşifi Alexandre Yersin'e ithafen *Yersinia pestis* olarak adlandırılan bir bakteri tarafından oluşturulmaktadır (1870 öncesinde kullanılan adı *Pasteurella pestis*'tir).

Yersin veba “mikrobunu” keşfetmiş, fakat hastalığın sıçanlara ve insanlara nasıl bulaştığını bulamamıştı. Hastalığa pis kokulu havanın neden olup olmadığıyla ve sıçanların hastalık üzerinde nasıl bir rol oynadığıyla ilgilenmişti. Bu soruların yanıtları Pasteur tarafından Yersin'in çalışmalarını devam ettirmek üzere Vietnam ve Hindistan'a gönderilen

Fransız askeri tabip Paul-Louis Simond'dan (1858-1947) gelmişti. Simond, sokaklarda ve binalarda ölmüş ya da ölmek üzere olan çok sayıda sıçanın yanı sıra bir yün fabrikasında koridorları ölü sıçanlardan temizleyen yirmi işçinin vebadan öldüğünü, ancak sıçanlarla temas etmemiş diğer işçilerin hiçbirinin hastalanmadığını gözlemledi. Simond, ölü sıçanla insan arasında bir aracı olması gerektiğini düşünmeye başladı. Sağlıklı sıçanların kendilerini temizlediğini ve bu nedenle üzerlerinde çok az sayıda pire olduğunu, buna karşılık hasta sıçanların kendilerini temizleyemediklerini ve üzerlerinde çok sayıda pire olduğunu; sıçanlar öldüğünde, pirelerin sağlıklı sıçanlara ve insanlara konduklarını fark etti. Bunun üzerine Simond, aracının kan emen pireler olabileceğini düşündü. Bu fikrini sınamak için bir deney yaptı: Hasta bir sıçanı bir kavanoza yerleştirdi ve içinde sağlıklı bir sıçanın bulunduğu tel bir kafesi bunun üzerine astı. Sağlıklı sıçan, vebayla enfekte olmuş hasta sıçanla hiç temas etmemesine karşın, hasta sıçandan gelen pirelerle temas sonucu enfekte olmuştu (pirelerin kolayca 10 cm kadar zıplayabildiğini belirledi). Bulgusunu kontrol etmek için, sağlıklı sıçanları üzerinde pire bulunmayan hasta bir sıçanla birlikte bir kavanoza yerleştirdi. Sağlıklı sıçanlardan hiçbiri hastalanmadı, fakat kavanoza pireleri koyduğunda veba oldular ve öldüler. 2 Haziran 1898'de Pasteur'e yazarak, vebanın nasıl bulaştığı sorusunun çözüldüğünü söyledi.

Karantina Yoluyla Kontrol

İki bin yılı aşkın bir süre önce –mikrop teorisinden ve güçlü mikroskopların var olmasından çok önce– iki hekim, Kos'lu (İstanköy) Hippokrates (MÖ 460-370) ve Pergamon'lu (Bergama) Galenos (y. 129-216) bazı hastalıklara (özellikle veba) “yakalanmışlarla bir arada bulunmanın tehlikeli” olduğu uyarısında bulunmuşlardır. MS 549 yılın-

da, Konstantinopol'deki bir salgın sırasında İmparator İustinianos, bu hastalığın olduğuna dair kanıtlar bulunan bölgelerden gelen gezginlerin alıkonmaları ve tecrit edilmeleri için yasalar çıkartmıştır. Bu nedenle, mikropların hastalığa yol açtığı düşüncesi henüz bilinmemesine karşın, ortaçağ Avrupa'sında yaşayan (ve Kara Ölüm'den ölen) insanlar maruz kaldıkları hastalığın bulaşıcı olduğunu ve halkın sağlığını korumanın tek yolunun hastaları tümüyle izole etmek olduğunu anlamışlardı. Veba 1347'de Avrupa'ya ulaştığında, Adriyatik ve Akdeniz'deki limanlar, özellikle Türkiye, Ortadoğu ve Afrika olmak üzere, veba bulunan bölgelerden gelen gemileri kabul etmeyen ilk limanlar olmuşlardı. 1348'de, Floransa'da (Boccaccio'nun yaşadığı ve yazdığı şehir; Avrupa'nın en çok veba istilasına uğramış şehirlerinden biri) gezginler ve mallar için karantina adı verilen bir kısıtlama getirilmiştir. "Karantina" sözcüğü, İtalyanca *quaranto giorni*'den gelir ve gemilerin limana girip yolcularının, mürettebatının ve yüklerinin indirilmesine izin verilmesinden önce izolasyonda kalmaları zorunlu olan kırk günlük süreyi tanımlar. Venedik Cumhuriyeti "enfekte ve kuşkulu" gemileri 1348'de liman dışında tutmuştur ve 1377'de ilk resmi karantina Dubrovnik'te uygulanmıştır. Burada insanlar ve gemiler, genellikle yakındaki bir adada izole edilmiş, hastalığın belirtilerinin ortaya çıkması ya da normal sağlığın devam etmesi otuz gün süreyle beklenmiştir. Daha sonra, diğer liman kentleri de kıyıda ya da yakınlardaki adalarda karantina istasyonları kurmuştur. Karantinaya ve mürettebat ile yolcuların yüzde 90'ının henüz gemideyken ölmelerine rağmen liman kentlerinde yaşayan insanlar vebadan kırılmışlardır. Günümüzde, Yersin ve Simond'un çalışmaları sayesinde bunun nedenini anlayabiliyoruz: Enfekte sıçanlar karantina kurallarına uymuyor, rıhtımdaki halatlar üzerinden gemileri terk ediyordu! Karantina, kimi zaman şehrin sınırları içinde uygulanıyor, çoğu kez hastalar

enfekte olmayan aile üyeleri ve pireli sıçanlarla birlikte evlerine kapatılıyorlardı. Bu ev karantinası hastalığın yayılmasını önlemiyor aksine ölüm oranını daha da yükseltiyordu.

Geçmişin Kaygıları

Geçmiş iki bin yıl boyunca, üç büyük hıyarcık vebası pandemisi (kıtaları tutan salgın) olmuştur. Bunlar, savaşlar veya diğer enfeksiyon hastalıklarının neden olduklarıyla kıyaslanamayacak derecede ani ve büyük sosyal ve ekonomik değişikliklere yol açtılar. İustinianos vebası olarak adlandırılan ilk veba pandemisi Akdeniz'e kuzeydoğu Hindistan'daki bir odaktan veya Orta Afrika yoluyla gelmiştir. İustinianos vebasını tetikleyen, doğal konakları olan tarla sıçanları ve gerbillerde vebanın bulaşma şekillerinin bozulmasıydı. Bozulmanın nedeniyse bu kemirgenlerin sayısında bir patlamayı başlatan sıra dışı iklim koşullarıydı (soğuma ve nemli koşullar). Sonuçta, çok sayıda sıçan ve gerbil, doğal yaşam ortamlarıyla bağlarını kopararak insanların yaşadıkları çevrelerin yakınlarına gelmişti. Vebanın vektörü olan *Xenopsylla cheopis*'in (doğu sıçan piresi) konağı olan bu kemirgenler, vebanın bulaşmasında doğrudan rol oynadı. Tarla sıçanı ve gerbiller ev ortamlarındaki kara sıçanlarla bir araya gelince pireler kara sıçanlara geçerek vebayı ulaşım sistemlerine sahip insanların arasına yaymıştı. Veba, Aşağı Mısır'dan liman kenti Pelusium'a MS 540'ta ulaşmıştır; buradan da İskenderiye ve sonra deniz yoluyla Bizans İmparatorluğu'nun başkenti Konstantinopolis'e yayılmıştır. Tarihçi Prokopius şöyle yazar: "Bütün dünyayı kucakladı ve insanların hayatlarını kuruttu... Kasık ve kol-tuk altlarında büyük şişlikler ortaya çıktı... hezeyan, çılgınca bir huzursuzluk ve sonunda bazıları komaya girdi. Şişliklerdeşilince hayatta kalma olasılığı vardı, fakat çoğu beş gün içinde öldü. Veba, Doğu Roma İmparatorluğu'nun başkenti

Konstantinopolis şehrinde (bugünkü İstanbul) aylarca ortalığı kasıp kavurdu. O kadar çok ceset vardı ki bunlar, henüz tamamlanmamış surlardaki kulelerin boşluklarına atıldı.” General Belisarius’un, İustinianos’un Roma İmparatorluğu’nu tüm ihtişamıyla yeniden kurma emelini veba salgını yüzünden gerçekleştiremediği iddia edilir. İustinianos’un, kaynakların azalması nedeniyle imparatorluğun birliğini tesis edememesinde veba etkili olmuş, sonuçta Roma ve Pers güçlerinin, MS 634’te Arabistan’ın dışına yayılan Müslüman ordularına karşı ancak göstermelik bir direnç gösterebilmesine neden olmuştu. Veba, onlarca yıl boyunca 3-4 yılda bir tekrarlamış ve etkileri 7. yüzyıla kadar sürmüştür. MS 600 yılına dek İustinianos vebasının nüfusta 100 milyonluk bir düşüşe neden olduğu –neredeyse Batı Avrupa nüfusunun yüzde 50’si– tahmin edilmektedir.

Tarihçi William H. McNeill, İustinianos vebası sonucunda “Akdeniz’in artık Avrupa’nın rakipsiz uygarlık merkezi olmadığını ve daha kuzeydeki ülkelerin önemlerinin arttığını” gözlemlemiştir. İustinianos vebası ve iki yüzyılı aşkın süre boyunca akabindeki veba salgınları Klasik Dünya’ya –Grek ve Roma uygarlıklarına– son noktayı koymuş ve Karanlık Çağları başlatmıştır. Akdeniz’deki ticareti zayıflatan veba, çoğu ülkeyi takas ekonomisine mahkûm etmiştir; şehirler ihtişamlarını kaybetmiş, feodalizm güçlenmiş, din daha kadercı olmuş ve Avrupa iyice kendi içine dönmüştür.

Boccaccio’nun da hakkında yazdığı ikinci pandemi Büyük Salgın’ın kaynağı, İustinianos salgınının doğuya doğru giderek yedi yüzyıl Orta Asya’daki kurak, çorak platolara (yaklaşık bugünkü Türkistan) özgü büyük kemirgen marmotlarda endemik olarak kalan “mikroplardır”. Kürk avcıları, vebadan ölmüş ya da ölmek üzere olan bu hayvanlarla karşılaştıklarında büyük bir heyecanla kürkleri topladılar. Kürkler Batılı alıcılara satıldı. İpek Yolu olarak bilinen kervan yolundan taşınan kürk balyaları Astrahan

ve Saray'da açıldıklarında, obur pireler çoktandır bekledikleri kan yemeklerini aramak üzere kürklerden fırladı. Veba, Astrahan ve Saray'dan Don Nehri boyunca Kırım'ın doğu kıyısına, Rusya'nın güneyindeki liman kenti Kaffa'ya ulaştı. Kaffa'yı sıçanlar basmıştı ve bunlar veba mikrobunu için nerdeyse mükemmel bir üreme ortamı sağlamıştı. Kaffa'daki hastalık riskine açık pek çok kara sıçan aynı zamanda gemileri de mesken edinmişti. Gemilerin ambarları sıçanlarla doluydu ve mürettebatın uyuduğu gece saatlerinde geminin armasında koşuşturan sıçanlar, geminin tek hâkimiydi. Enfekte sıçanlar bu gemilerle denizleri dolaşmış, vebayı Akdeniz limanlarına ulaştırmıştır. Kaffa'yı Avrupa'ya bağlayan en önemli iki liman, Konstantinopolis (bugünkü İstanbul) ve Sicilya Adası'ndaki Messina idi. Vebanın yayılımında iki şehir de odak noktası olacaktı. 1347'de Messina'da bir veba salgını yaşandı ve Kara Ölüm buradan Afrika'nın kuzey kıyılarındaki Tunus'a, oradan da gemilerle Sardinya üzerinden İspanya'ya geçti. Veba İspanya'ya vardığında, deniz yoluyla çoktan Avrupa'nın kalbine ulaşmıştı önce Cenova, sonra Marsilya ve sonra da Pisa. Bundan kısa bir süre sonra, Büyük Britanya'ya ve Londra'dan aldığı yünleri, mürettebat ve vebalı sıçanlarla birlikte 1349'da Bergen'e taşıyan bir gemiyle İskandinavya'ya geçti. 1351 yılında Polonya'ya ulaşan veba 1352'de Rusya'ya vardığında turunu tamamlayarak yağlı ilmeği tüm Avrupa'nın boynuna geçirmişti.

Enfekte sıçanlar limandan limana, ülkeden ülkeye geçerek Avrupa'nın kalabalık, pis, sıçanları enfekte şehirlerinde yaşayan insanlara vebayı yaydı. Kara Ölüm, Batı dünyasında yaşanan salgınların tartışmasız en kötüsü olsa da, veba hiçbir zaman tümüyle ortadan kalkmamıştı. 1347 ile 1722 arasında Avrupa'da, Asya'dan gelen kervanlarla, hiçbir uyarı olmaksızın ve sık aralıklarla veba salgınları görüldü. İngiltere'de 1361 ile 1480 yılları arasında her 2-5 yılda bir

veba salgını yaşandı. Samuel Pepys'in günlüğünde aktardığı (ve Daniel Defoe'nun *Journal of the Plague Year* [Veba Yılı Günlüğü] adlı eserinde kurguladığı) 1665'teki Büyük Londra Salgını'nda, nüfusu 450.000 olan kentte en az 70.000 kişi ölmüştü.

Üçüncü veba salgını 1860'larda Çin'de başlamıştır. Buharlı gemiler ve demir yolları ile hızlanan ulaşım ağırları, vebanın bu kez Kara Ölüm'den daha hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılmasına ve hâlâ bizimle olmasına neden olmuştur. Günümüzde görülen vakaların çoğu bubon vebasıdır. Enfekte bir kemirgenden kan emerek beslenmiş adi sıçan piresinin insanı ısırmasıyla oluşur. Bakteri, koltuk altı ve boyundaki, fakat daha sıklıkla kasıklardaki lenf düğümlerine yayılır. Sonuçta ortaya bubon vebasının tipik görünümü olan, şişmiş ve ağrılı lenf düğümleri olan bubo çıkar. Buboların görülmesinden üç gün sonra, yüksek ateş başlar, kişi hezeyan halindedir ve derideki kanamalar, siyah lekelerin ortaya çıkmasına yol açar. Kimileri, hastalığa bu siyah lekeler nedeniyle Kara Ölüm dendiğini ileri sürerken, kimileri de karanın siyah anlamında olmadığını, korkunç veya ölümcül hastalık anlamına gelen Latince *pestis atra* ifadesinin hatalı çevirisinden kaynaklandığını düşünmektedir.

Bubolar büyümeye devam eder; kimi zaman bir tavuk yumurtası boyutlarına ulaşır ve patladıklarında dayanılmaz ağrılara sebep olurlar. Ölüm, belirtilerin ortaya çıkmasından 2 ila 4 gün sonra gerçekleşir. Ancak, bazı vakalarda bakteri kan dolaşımına katılır. Buboların oluşmadığı bu ikinci hastalık tipi septisemik veba olarak adlandırılır ve ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik ve ölüme yol açan yoğun kanamayla seyreder. Septisemik vebadaki ölüm oranı bubon vebasındakinden daha yüksektir. Bakterinin kan dolaşımı yoluyla akciğerlere ulaştığı ve süpüratif pnömoni veya veba pnömonisine yol açtığı bir durum daha söz konusudur. Hastalığın, insandan insana bulaşmanın olduğu tek şekli

olan veba pnömonisi, içinde canlı bakterilerin bulunduğu sulu ve kimi zaman kanlı balgamla ayırt edilir. Öksürük ve tükürme sonucu havaya karışan damlacıklar bulaşıcı bakteriler içerir; hastalık solunum yoluyla başkalarına bulaşabilir. Veba pnömonisi, hastalığın hızla ölüme neden olan şeklidir ve ölüm temastan sonra 24 saat içinde gerçekleşir. Kara Ölüm'ün hızla yayılmasından ve yıkıcı etkisinden, bu bulaşma şeklinin (insan piresi *Pulex irritans*'la insandan insana bulaşmanın yanı sıra) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Veba pnömonisi çok bulaşıcı ve aşırı ölümcül olduğundan kaygı ve paniğe yol açar. 1910-1911 döneminde veba pnömonisi Mançurya'da 60.000 kişinin ölümüne neden olmuştur; 1920-1921 döneminde ise ikinci bir büyük Mançurya veba pnömonisi salgını yaşanmış, 10.000 kişi etkilenmiştir. Enfekte olanların hemen hepsi hayatını kaybetmiştir. 1994 yılında Hindistan, Surat'ta ortaya çıkan bir veba pnömonisi salgınında 1400 kişi ölmüştür. Doktorlar "yapılabilecek bir şey yok" diyerek şehirden kaçmışlardır. Ticari uçuşların ve ihracatın durdurulması sonucu yaşanan ekonomik kaybın 3-4 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. 2005'te, Kongo'da veba pnömonisi salgını kuşkusu doğduğunda, binlerce kişi komşu ülkelere sığınmıştır.

Y. pestis, en patojen bakterilerden biridir: Farelerin yüzde 50'sini öldüren ölümcül doz, damar içine enjekte edilecek yalnızca tek bir bakteridir. Genellikle, *Y. pestis* kemirgenler arasında pire ısırığıyla yayılsa da, bakteri çürüyen bir cesette birkaç gün, dondurulmuş bir bedende yıllarca canlılığını koruyabilir. *Y. pestis*'in bu denli patojen olmasının nedeni açıklanamamış, bununla birlikte bazı virülans faktörleri tanımlanmıştır. *Y.pestis*'in bir kromozom ve üç plazmitte (dairesel DNA molekülleri) yer alan genleri, hastalık oluşumunda etkili olan bazı proteinlerin sentezinden sorumludur. Yop (Yersinia dış proteini) adı verilen bir yüzey proteini ailesi, bakteriyi, konağın akyuvarları (makrofajlar) tarafın-

dan sindirilmesinden koruyarak konağın bağışıklık mekanizmalarını savuşturur. Bir toksin, diğer konak hücrelerini öldürür; yine bir başka protein, pıhtılaşmadan sorumlu bir madde olan fibrini parçalar ve böylelikle bakterinin pirenin ısırdığı yerdeki pıhtıdan kaçmasını sağlayarak tüm vücutta yayılabilmesini olanaklı kılar.

İnsanda olduğu gibi pirede de hastalık özel bir örüntüye sahiptir. Veba vektörü olan seksen farklı pire türü bulunmaktadır. Pireler kan emen böceklerdir ve bir pire vebalı bir konağı (bakteriyemi/septisemi bulunan) ısırdığında çomak şeklindeki bakterileri de kanla birlikte almış olur; bu bakteriler pirenin ön bağırsağında (proventriculus) kan pıhtısının içinde çoğalır. Bakteri dolu pıhtı, pirenin kan emme aygıtını tıkar ve bunun sonucunda pire, kanı sindirileceği yer olan orta bağırsağa pompalayamaz. Sonuçta, pire acıkır ve konağı tekrar ısırır, her ısırışta veba bakterilerini kusarak yaraya bırakır. Bu şekilde enfeksiyon başlar. *Y. pestis* pireler için de patojen olabilmektedir; ön bağırsağı tıkanmış pireler hızla açlıktan ölür. Memeli konak öldüğünde vücudu soğur ve pireler yeni bir sıcakkanlı konak aramak üzere harekete geçer. Ancak, çok sayıda kemirgen ölürse, pireler insan gibi, ikincil seçenek konaklara gider ve böylece bir salgın başlayabilir.

Y. pestis'in, Antiqua, Medievalis ve Orientalis olmak üzere üç tipi bulunur. Epidemiyolojik ve tarihsel kayıtların ışığı altında, günümüzde Afrika'da görülen Antiqua'nın İustinianos vebasına, Orta Asya'da görülen Medievalis'in ise Kara Ölüm'e neden olan bakteriden geldiği düşünülmektedir. Üçüncü pandeminin etkeni olan bakteriden kaynaklanan ve şu an en yaygın olan suşların tümü ise Orientalis'tir. *Y.pestis*'in, sosyal ve ekonomik etmenlerin değişmesi sonucunda muhtemelen günümüzden 1500-20.000 yıl öncesi bir dönem aralığında evrildiği düşünülmektedir. Bu etmenler de tarımın gelişmesiyle aşırı artan insan nüfusunun bir sonu-

cudur. Tarımın gelişmesi, yaygınlaşması insanların besin gereksinimlerinin karşılanmasına, fakat aynı zamanda kemirgenlerin de besin bulmasına ve kemirgen popülasyonunun da büyümesine yol açmıştır. Kemirgenlerin sayısındaki artış ve davranışlarındaki değişiklik, bağırsakta yaşayan, besinlerle bulaşan, virülan olmayan *Y. pseudotuberculosis*'in virülan *Y. pestis*'e evrilmesini tetiklemiştir. Bunun gerçekleşmesi için bazı genetik değişimler olmalıdır: Ürünü hemin depolanmasından sorumlu bir gen, pirenin ön bağırsağının tıkanmasına ve pire kaynaklı bulaşmanın artmasına neden oldu. Başka gen ürünleri (fosfolipaz D ve plasminojen aktivatörünü kodlayanlar) memelilerin vücutlarında kanla yayılmayı kolaylaştırdı ve pireler tarafından farklı konakların enfekte edilebilmesini olanaklı kıldı.

Günümüzün Kaygıları

Veba, Afrika, eski Sovyetler Birliği coğrafyası ve Amerika'daki pek çok ülkede endemiktir. 2003'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2118 vaka ve 182 ölüm bildirmiştir; 1025 vaka ve 177 ölüm ile bu tablodaki büyük pay yalnızca iki ülkeye, Madagaskar ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti'ne aittir. WHO'ya göre, gerçek sayılar muhtemelen bildirilenden daha yüksektir; çünkü bir yandan, pek çok ülke kendilerinde bir "Kara Ölüm" salgını yaşandığını açıklamak istememekte, öte yandan klinik tablo açık olmadığı ve laboratuvar doğrulaması da bulunmadığından gerektiği gibi tanı konamamaktadır. 2004 Aralık ayında, Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde elmas madeninde çalışan işçiler arasında bir veba pnömonisi salgını çıkmıştır; Mart ortalarında, salgın kontrol altına alındığında, 130 kişi enfekte olmuş ve 57'si ölmüştü. 2005'te marmot eti yiyen ve veba olan Tibetlilerden 2'si ölmüş, 3'ü ise hayatta kalmıştır.

Son elli yılın ortalamalarına göre tüm dünyada yılda yaklaşık 2000 veba vakası bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde veba salgını çok enderdir (örneğin, ABD’de yılda 12 vaka). ABD’deki insan vakalarının çoğuna New Mexico’nun ve Arizona’nın kuzeyinde, Colorado’nun güneyinde, California’da, Oregon’un güneyinde ve Nevada’nın en batısında rastlanmıştır. Veba salgını kentsel alanda en son California’da, 1924-1925’te görülmüştür.

Gelişmiş ülkelerin çoğu için en büyük veba tehdidi, *Y. pestis*’in kötü amaçlar için kasıtlı kullanımıdır. Veba biyolojik silah olarak ilk kez Moğallar tarafından 1346 yılında Karadeniz kıyısındaki Kaffa şehrinin kuşatılmasında kullanılmıştır. Görgü tanığı Gabriel de Mussis’in hatıralarına göre, Kaffa kuşatması yıllarca sürmüştür. Moğol ordusunda veba salgını baş gösterince, liderleri vebadan ölenlerin cesetlerini Kaffa surlarının üzerinden atmak için mancınık kullanılmasını emreder. Böylece “uçan cesetler” Kaffa’ya sığınan Cenevizli tüccarlara hastalığı bulaştıracaktır. Kuşatma altındaki Cenevizliler de cesetleri Kaffa surlarından denize atar, fakat veba Kaffa halkını çoktan enfekte etmiştir. Moğollar kuşatmaya son verince Cenevizli tüccarlar şehri terk eder; ancak 1347’de İtalya’ya gitmek üzere denize açıldıklarında, vebalı sıçanlar da onlara eşlik eder. İlk durakları, nihayetinde Kara Ölüm’ün çok sayıda ölüme yol açtığı Akdeniz kıyısındaki liman şehirleri için vebanın giriş kapısı olan Messina’dır.

1930’larda Japon ordusu vebayla enfekte pireleri uçaklardan bırakarak vebayı Çin’de yaymaya çalışmıştır. Pire ısırmasıyla oluşan insan enfeksiyonları, genellikle bubon vebası formunda olur ve çoğu kez bu bulaşma sonrasında insandan insana hastalık geçmez. Ancak bakteri akciğerlere girerse (yakın tarihli çalışmalara göre vakaların yüzde 12’sinde durum budur) bu kişilerde, başkalarına öksürükle, tükürükle ve hatta solukla bulaşarak birincil veba pnömo-

nisine neden olabilen ikincil veba pnömonisi gelişir. Birincil veba pnömonisinin insandan insana bulaşabilmesi ve enfeksiyonların kemirgenler ve sıçanlar olmadan da devam edebilmesinden hareketle 1990'larda Sovyetler, biyolojik silah olarak kullanılabilecek bir aerosol geliştirmiştir. Bu materyalin stoklarının akıbeti bilinmemektedir.

Bir an için, bu aerosol haline getirilmiş vebanın terörist bir örgütün eline geçtiğini ve birkaç bin taraftarın beysbol maçı izlediği şehir stadında gizlice püskürtüldüğünü düşünelim. Sonucunu hayal edebilir miyiz? En üst düzeydeki halk sağlığı ve hükümet yetkililerine yönelik olarak “Şehrinizde Veba” adı altında kurmaca bir senaryo geliştirilmiştir. Aerosol kullanımının ertesi günü, Sağlık Müdürlüğü'ne artan sayıda insanın öksürük ve ateş şikâyetleriyle hastanelere başvurduğu bilgisi gelmeye başlar. Başlangıçta yaz gribi salgını zannedilir. Gün içerisinde 500'den fazla kişinin etkilendiği anlaşılır ve 24 saat içinde yirmi beş kişi hayatını kaybeder. Alınan klinik örnekler Atlanta'daki Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi'ne (CDC) gönderilir. CDC ve Sağlık Müdürlüğü enfeksiyon etkeninin grip virüsü değil, veba bakterisi olduğunu saptadıktan sonra, alınacak önlemleri görüşmek üzere şehre bir CDC ekibi gönderilir. Önce, halk sağlığı acil durumu ilan edilir. Sadece bir gün önce griple uğraştıklarını düşünen hastane yönetimleri, personeli geri çağırmaya, acil durum planları ve tedavi protokolleri oluşturmaya başlar. İkinci gün akşam saatlerinde hastane personeli hastalananlar görülür, antibiyotik ve vantilatör sıkıntısı baş gösterir. Sonrasında vali, bütün şehrin karantina altına alınmasını emreder. Antibiyotiklere el konulur. Daha sonra halk, veba salgınının aslında bir terörist saldırı olduğu ve hastalandıklarında veya bir veba vakasıyla temas ettiklerinde tedavi edilmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilir. İnsanlar antibiyotik talebiyle sağlık kuruluşlarına hücum ettiklerinde panik ve isyan başlar. Son olarak, insanların bir

arada bulunmasını engellemek amacıyla sağlıklı insanların evlerinde kalması ve hastalığın yayılmasının önlenmesi için toz maskeleri takılması istenir. Derhal alınan bu önlemlere karşın üçüncü gün başladığında vaka sayısı 1800'ü bulur. Bunların çoğu Birleşik Devletler'de olmakla birlikte Londra ve Tokyo'dan da vakalar bildirilir. Enfekte kişilerden 400'ü hayatını kaybeder. Üçüncü gün, hasta sayısı hastanelerin limitlerini aşacak duruma gelir. Sağlık hizmeti artık verilemez olur. Gereksinim duyan kuruluşlara antibiyotik sağlanmasında sorunlar yaşanır. Bir tedarik planı hâlâ oluşturulmamıştır. Hastalığın yayılmasını kontrol altına almak adına eyalet sınırları güvenlik kordonuyla çevrilmiş gibidir. Gıda ve diğer ihtiyaçların nasıl karşılanacağı konusunda insanlar kaygı duymaya başlar. Eyalete giriş çıkışların engellenmesine karşın veba pnömonisi olan 3000 hasta bildirilir, bunlardan 800'ü ölür. Dördüncü gün, vaka sayısı 4000'e, ölü sayısı 1000'e çıkar. Bu noktada deney sonlandırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Değerlendirmeler sonucunda, bir veba salgınında yöneticilerin kararlı davranması, kıt kaynakların dağıtımında önceliklerin saptanması ve hastalığın önlenmesi için ilkelere açıkça ortaya konularak sağlık kuruluşlarının uygun şekilde geliştirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Sahte saldırı senaryosundan çıkarılan bu dersler açıktır: Yeniden bir Kara Ölüm yaşamamak için yönetimin her düzeyinde ve halk sağlığı kurumlarınca hızlı ve etkin planlama ve hazırlık gereklidir.

Sonuçlar

Veba kaynaklı ölüm oranı (mortalite) ve hastalık oranı (morbidity) 21. yüzyılda çok gerilemiştir. Ancak, henüz hastalığın kökü kazınamamıştır; Afrika, Asya ve Kuzey ile Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemik olarak kal-

mıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) 1983 ile 1997 yılları arasında yirmi dört ülkeden 28.570 vaka ve 2331 ölüm bildirilmiştir. 1997'de on dört ülkeden WHO'ya verilen bilgilere göre, tüm vaka sayısı 5419'tür ve bunlardan 274'ü ölmüştür. Madagaskar'da 1991 ve 1997'de, Malavi, Zimbabve ve Hindistan'da 1994'te, Zambiya ve Çin'de 1996'da salgınlar yaşanmıştır. Buna karşılık, ABD'de 1997'de yalnızca 4 vaka ve 1 ölüm bildirilmiştir.

Şehir ve orman (tarla) sıçanları gibi küçük memelilerin yanı sıra sincaplar, çayır köpekleri, tavşanlar, fareler, çakallar ve evcil kediler, *Y. pestis'in* başlıca konaklarıdır. Vietnam Savaşı sırasında bu ülkede vebanın artması, ormanların yok edilmesi sonucunda burada yaşayan konakların insanların yaşadığı ve savaşın sürdüğü yerlere gelmelerine bağlanmıştır. ABD'de veba, evlerin, çayır köpekleri, sincaplar, fareler ve sıçanlar gibi vebayla (orman vebası) enfekte kemirgenlerin yaşadığı kırsal alanlara yayılmasıyla ortaya çıkmıştır. Enfeksiyon, çayır köpekleriyle temas eden evcil hayvanlardan da (kediler ve köpekler) bulaşabilir; evcil hayvanlar, hastalığı, insanlara pireler aracılığıyla veya pnömoni şekliyle bulaştırır. ABD'de, özellikle enfekte kedilerle temas eden veterinerlerde olmak üzere, insanlar arasında veba pnömonisi vakalarının sayısında artış olmuştur.

Veba, yaban hayatında enfeksiyon taraması yapılarak, toplu kemirgen ölümleri izlenerek, insanların veba bulunan alanlardan haberdar olması sağlanarak, yerleşim alanlarının kemirgenler için çekiciliğini azaltarak ve pireleri öldürmek için kemirgen yuvalarına karbaril tozu koyarak veya tuzaklar kurarak kontrol altına alınabilir. Bazı durumlarda rodentisitler kullanılmıştır. Orman vebası ve enzootik enfeksiyonlar (yalnızca hayvanlarda görülen hastalık) nedeniyle vebanın tamamen yok edilmesi olanaklı değildir.

İnsanda hastalık ender görülse de, vebanın endemik olduğu bir bölgede kemirgenlerle veya pirelerle temas etmiş

ateşli bir hasta olası bir veba kurbanı sayılmalıdır. Veba pnömonisinin yayılma potansiyeli, uçak yolculukları nedeniyle artmıştır. Vebanın endemik olarak bulunduğu yerlerden gelen ateşli, öksüren veya titreyen yolcular izole edilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidirler. Veba tanısı Yersin'den beri neredeyse hiç değişmemiştir: Bubon aspiratından veya balgamdan Gram boyama ve kültür yapılır. Bakteri laboratuvarında kanlı jeloz veya MacConkey besiyerinde de üretilir.

Özgül tedavi uygulanmadıkça, vebayla enfekte olmuş kişinin durumu hızla kötüler ve 3-5 gün içinde ölüm gerçekleşir. Tedavi edilmeyen veba vakalarında ölüm oranı yüzde 50'den fazladır. Veba pnömonisi tedavisinde streptomisin, gentamisin, tetrasiklin ve kloramfenikol kullanılır. Ender olmakla beraber, antibiyotiklere direnç bildirilmiştir. Epidemik bölgelere seyahat eden yüksek risk altındaki kişiler, korunma önlemleriyle (örneğin temas süresince tetrasiklin veya doksisisiklin kullanmak gibi) ilgili olarak bilgilendirilmelidir. Böcek kovucular da önerilmektedir.

Doğal veba, gelişmiş ülkelerin çoğunluğu için bir tehdit oluşturmaz; ancak, planlı bir veba saldırısı elbette farklı bir konudur. İster insan ister doğal kaynaklı olsun, insanlar arasında bir veba salgını ancak insanın bulaşmada önemli rol oynamasıyla gerçekleşebilir: İnsanın sıçanlarla ve üzerlerindeki enfekte pirelerle temas etmesi, insandan insana atlayan pireler veya enfekte durumda seyahat ederek havaya veba bakterisi taşıyan damlacıklar saçmak. Vebanın gücü yayılma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Salgın ancak bulaşma zinciri (enfeksiyon zinciri) kırılırsa durdurulabilir. Boccaccio'nun zamanından beri, halk sağlığı açısından bir veba pandemisini engellemenin en etkili yolunun anında karantina olduğunu öğrendik. Günümüzde karantinaya titiz bir izleme programı ile maske ve antibiyotik kullanımı eşlik ediyor. "Yeniden bir veba salgını yaşandığında tüm

korku ve telaşlarına karşın insanlar, vebanın karantina-ya diğer tüm salgın hastalıklardan daha duyarlı olduğunu hatırlamalıdır. Karantinanın geçmişi dehşet yüklüdür; Rönesans'ın acımasız hücrelerinde, insanlar açlıktan ölüme terk ediliyor veya korkunç bir yalnızlık içinde ölüyorlardı. Fakat günümüzde insanlar, yapılması gerekeni yapacak ve bir salgın olduğunda, halka açık yerlerden uzak duracak ve olanaklıysa evlerinden çıkmayacaktır. İş görebilmek için gaz maskelerine gereksinimimiz olacak. Besine, suya ve sağlık hizmetine ulaşmamız gerekecek. Bunları ayarlamak kolay olmayacaktır. Üstelik vebaya her zaman korku ve kaçma isteği eşlik etmiştir. O hep hissettiğimiz, daha güvenli bir ülkeye, tepelerin ardındaki, ormanın derinliklerindeki ya da başka bir şehirdeki o yere gitme arzumuzu karşı koymamız gerekecektir. Vebanın uzun süre çevremizde kalamayacağını hatırlamak zorundayız. Veba saldırısı, ilk enfeksiyonun görülmesinden çok önce sona ermiş olacaktır. Bu nedenle, kaçmanın anlamı yoktur. Önemli olan bireyin kendi uyu- layacağı izolasyondur.”

Frengi: Büyük Çiçek Hastalığı

Yıl 1748'di ve Londra evrenin merkeziydi... Voltaire'den bahsediliyor, Blackstone yargıcılık yapıyor, Chippendale mobilyalarını üretiyordu. Samuel Johnson, zihnin daimi ve belirli özellikleri üzerine yazmıştı. Çiçek, cinsel yolla bulaşıyordu. Bahtsızsanız, erkeklik organınızı çürütebilirdi. Kimileri, çiçeğin tek bir hastalık olduğunu, kimileriye iki benzer hastalık olduğunu söylüyordu. John Hunter'ın düşüncesi, bunun, kesinlikle miyasmalarla bulaşmadığıydı. Çiçek hastalığına, kokuşmuş bir çeşit sıvı yol açıyor olmalıydı. John Hunter, çiçeğin ne olduğunu tamamiyle çözmüştü. İki tipi olduğunu düşünüyordu. Eğer, peniste bir sivilce olarak başlamışsa belirli bir süreç izliyordu. İdrar yolunun iç kısmı etkilenmişse ve bir akıntı oluşturmuşsa diğer tip söz konusuydu. Çiçekli bir hasta önünde durmuştu... Penisinin ucunda küçük sarımsı bir damla asılıydı... Bu klasik bir çiçek vakasıydı. Çiçeğin tek bir hastalık olduğunu kanıtlamak için tüm gereksinimi, bir "yaş" vaka olan bu hastanın cerahatinin başka bir peniste bir şankr (yara) veya "kuru" bir vaka oluşturabileceğini göstermekti. John'un elinde sadece bir sağlıklı penis vardı; o da onu kullandı. Hasta önünde ayakta dururken, John damlayı neşterle alarak kendi penisinin ucuna sürdü. Daha sonra, damlanın bulunduğu yeri neşterle kesti ve bunu birkaç kez tekrarladı. Kesikleri açarak sıvının içeri sızmasını sağladı. Hastaya biraz cıva vererek kasıklarına sürmesini istedi. O pazar günü defterine penisinin yanmaya başladığını yazdı; neşterin deriyi kestiği yerlerde kızarıklık da oluşmuştu. Ertesi salı sivilceye benzer iki şankr oluşmuştu. Akıntılı

bir hastalık kuru bir hastalık oluşturmış, çiçeğin tek bir hastalık olduğu kesinkes kanıtlanmıştı. John, kasıklarına cıva sürdüğünde yaralar kayboldu... Üç ay sonra deride kızarıklıklar ve lekeler oluştu; kasıklarına ve lekelerin üzerine yüksek doz cıva uyguladı. Defterine neyse ki belirtilerin kaybolduğunu yazdı. Kaçınılmaz son 1793'te geldi ve hayatını kaybetti. John Hunter yanılmıştı. John Hunter frengiden (sifilis) ölmüştü, hem de kendi elleriyle.

John Hunter'ın zamanında (1728-1793), Büyük Çiçek'in kökenleri belirsizdi. En bilinen teorilerden biri, Kristof Kolomb'un (1451-1506) 44 mürettebatından bazılarının hastalığın Amerika seyahati sırasında Amerikan yerlilerinden bulaştığıydı. 1493'te İspanya'ya vardıklarında, bu adamlardan bazıları 1494'te İtalya'ya bir sefer düzenleyen ve 1495'te Napoli şehrini kuşatan Fransa Kralı VIII. Charles'ın ordusuna katıldı. Kuşatma sırasında, birliklerde Büyük Çiçek hastalığı baş gösterince geri çekilmek zorunda kalındı. VIII. Charles'ın Napolili kadınlardan hastalığı kapalı askerlerinin terhis edilmesi ve dört bir yana dağılmasıyla hastalık hızla tüm Avrupa'ya yayıldı. 1496 baharında bu paralı askerlerin bazıları İskoçya'da Perkin Warbeck'e katıldı ve IV. James'in desteğiyle İngiltere'ye girdi. Birliklerde çiçek olduğu gün gibi ortadaydı. Avrupa'ya ulaşmasının ardından beş yıl içinde hastalık salgın halini almıştı: 1497'de Macaristan ve Rusya'da, ertesi yıl Afrika ve Ortadoğu'da hastalık görüldü. Enfeksiyon, ilk bulaştığı Portekizliler tarafından Vasco de Gama'nın seyahatleriyle Ümit Burnu çevresinden 1498'de Hindistan'a taşındı. 1505'te Çin'e, 1515'te Avustralya'ya ve 1569'da Japonya'ya ulaştı. En nihayetinde Büyük Çiçek, Antarktika dışındaki tüm kıtalara yayıldı.

Fransızlar, bu hastalıktan İtalyanları sorumlu tutarak, frengiyi "Napoli hastalığı" olarak adlandırmışlardır; buna karşılık İtalyanlar, hastalığa "Fransız hastalığı" adını ver-

mişlerdir. Bu değişik adlandırmanın sebebi, VIII. Charles'ın disiplinsiz birliklerinin, İtalya'dan memleketlerine dönerken hastalığı Avrupa'nın pek çok yerine taşımış olmalarıdır. Bundan kısa bir süre sonra hastalık, sevilmeyen ve kirli olarak kabul edilen insanların milliyetlerine göre adlandırılmaya başlanmıştır: Ruslara göre "Leh hastalığı", Japonlara göre "Çinli hastalığı" ve İngilizlere göre "İspanyol hastalığı" gibi.

Ateş, açık yaralar, fiziksel görünümü bozan yara izleri, eklemlerde hareketleri kısıtlayan ağrılardan mustarip kurbanlar ve dehşet verici ölümler karşısında Alman Joseph Grunbeck (1473-1532), 15. yüzyılın sonlarında, "Son zamanlarda dünyanın her köşesinden insanları etkileyen dertler, korkunç hastalıklar ve pek çok sakatlık görmekteyim... O kadar zalim, o kadar feci ve o kadar iğrenç bir hastalık ki bugüne dek yeryüzünde bu kadar korkunç, bu kadar ıstıraplı ve bu kadar berbat başka bir şey görülmemiştir," diye yazmıştı.

Büyük Çiçek'ten sorumlu olan özgül etken beş yüzyıl boyunca bilinemediğinden, kökenine ilişkin tahminler yürütmek için bolca zaman olmuştur. Kimileri astrolojik bir açıklama önermiştir: 1484'te Mars, Jüpiter ve Satürn, genellikle cinsellikle ilişkilendirilen akrep burcunda sıralanmıştı. Kimileriyse, Tanrı'nın insanları cinsel aşırılıkları için cezalandırdığına inanmıştı. Bunun sonucunda, hamamlar kapatılmış, fuhuş azalmış ve arkadaşlar ve sevgililer birbirine daha az güvenir olmuştu. Hastalığın neden olduğu yaraları gizledikleri için, peruk ve eldiven takma modasının da Büyük Çiçek'le ilişkili olduğu öne sürülür. 1530'da Girolamo Fracastoro (1483-1553), Büyük Çiçek denen hastalığa, Apollo'yu lanetlemesine çok kızan Tanrı'nın yeni bir hastalıkla cezalandırdığı hayali çobanın adını vermiştir: Syphilis (sifilis). Fracastoro frenginin nedeninin "bulaştırıcı tohumlar" olduğunu da ileri sürmüştü. Frenginin bulaştırıcı tohumlar tarafından oluşturulduğu fikri Fracastoro'nun çağdaşlarınca

küçümsenmişti, çünkü zamanın entelektüel ikliminde böyle bir kavram anlaşılmazdı ve tohumlar, koklayarak, görerek veya dokunarak saptanamamaktaydı. Ne var ki, üç yüz yıl sonra Fracastoro'nun bulaştırıcı tohumları bulundu.

1905'te Fritz Schaudinn (1871-1906) ve Erich Hoffmann (1868-1959) Almanya'da, güçlü ışık mikroskopunu kullanarak frengi şankrı akıntısında bir bakteriyi keşfettiler. Kıvrımlı şekli nedeniyle Schaudinn ve Hoffmann bu bakteriyi *Treponema* (Yunanca "trep" döndürmek, "nema" iplik demektir) ve çok zayıf boyandığı için de *pallidum* (Latince "pallidus" solgun demektir) olarak adlandırdılar. 1913'te Hideyo Noguçi (1876-1928) frenginin geç evresine bağlı olarak felç geçiren ve akıl sağlığını yitiren hastaların beyinlerinden aynı mikrobu izole edince hastalığın tüm evrelerinin sorumlusunun bir "bulaştırıcı tohum", yani *T. pallidum* olduğu açıklık kazandı.

İnsanda frengi hastalıkları frambezi, pinta, treponarid (bejel olarak da adlandırılır) ve veneryenin (cinsel yolla bulaşan, zührevi) etkeni olan treponemalar mikroskop altında aynı görünür ve bu hastalıklar, 1998'e kadar klinik görüntüleri dışında birbirlerinden ayırt edilememiştir. Pinta, deriyle sınırlıdır; deride pigment değişiklikleri oluşturur ve treponemalar insandan insana derideki çatlaklardan girerek bulaşır. Frambezi sıcak, nemli iklimlerde, özellikle hijyen koşullarının kötü olduğu yerlerde görülür ve esas olarak çocuklarda deri temasıyla bulaşır; selim bir hastalık değildir. Kan yoluyla tüm vücuda yayılabilir ve yüzde ve kemiklerde şekil bozuklukları oluşturur. Su kapları ve mutfak eşyaları gibi, tükürüğün bulaşabileceği eşyaların yanı sıra ağızdan ağıza temasla bulaşan treponarid (bejel), deri ve kemik gibi dokularda yaşamın ilerleyen yıllarında yıkıcı bir etki bırakabilir.

1998 yılında *T. pallidum*'un tüm genomu çözüldü. İnsan genomundaki yaklaşık gen sayısı 25.000 ile karşıla-

tırıldığına 1000 geniyle hayli ilkel bir genoma ve önemli metabolitlerin sentezi için sınırlı bir kapasiteye sahiptir. Bu nedenle, şekerler, aminoasitler ve nükleik asitlerin öncülleri on sekiz özgül taşıyıcı sayesinde konaktan sağlanmak zorundadır. Potansiyel virölans faktörleri arasında, konak hücrede delikler açan proteinleri ve bakterinin mukoz zarlara tutunmasını sağlayan yapışkan maddeleri kodlayan genler vardır. Kopyalanan genler, bakterinin yüzey proteinlerini değiştirebilmesini ve böylece bağışıklık sisteminden kaçabilmesini sağlar. Her ne kadar, frambezi (*T. pallidum* subsp. *pertenue*), treponarid (*T. pallidum* subsp. *endemicum*) ve pinta (*Treponema carateum*) etkeni olan treponemalar genetik olarak yüzde 95'ten büyük oranda benzerlikleriyle yakın akraba olsalar da, tek bir gen (*tpp 15*) *T. pallidum*'u diğerlerinden farklı kılar. Bu, veneryen frenginin genetik imzasıdır. *T. pallidum* ve akrabası bakteriler, ısı şok genleri bulunmadığı için ısıya çok duyarlıdır. Oksijenin toksik etkisinden koruyan enzimleri olmadığı için de bakteri sadece oksijen düzeyinin düşük olduğu ortamlarda yaşayabilir. Ayrıca, dehidratasyona aşırı duyarlı olması bakteriyi nemli ortamlarda yaşamaya zorlar.

Kökenler

Veneryen frenginin kökenleri yüzyıllar boyunca tartışma konusu olmuştur. Kolomb teorisi olarak adlandırılan çok bilinen bir teoriye göre, hastalık Avrupa'ya Kristof Kolomb'un denizcileri tarafından Yeni Dünya'dan getirilmiştir. Avrupa'da bu hastalığa, Kolomb ve mürettebatının geri dönmesinden sonra rastlanması ve mürettebatında frengi lezyonlarının görüldüğünün ileri sürülmesi (ki bu hiçbir zaman doğrulanmamıştır) bu teoriyi destekler. Kolomb teorisine en güçlü kanıt iskeletlerde bulunan kemikler sağlamıştır: MS 1500'den önce yaşamış Ameri-

kan Kızılderilileri'ne ait iskeletlerde frenginin özelliği olan kemik lezyonları –alt ekstremitelerde bıçakla oyulmuş gibi görüntü ve kalınlaşma– bulunmuştur; Avrupa ve Çin'de MS 1500'den öncesine ait iskeletler bulunmuşsa da bunlarda lezyona rastlanmamıştır. Ancak, yeni bulgular ve yorumlar Kolomb teorisine ilişkin kuşku uyandırmaktadır. Daha eski tarihlere ait yazılar, Kolomb'un gemicilerinin ve Kızılderililerin sağlıklı olduklarını ve iskeletlerindeki frengi lezyonlarının veneryen frengiye özgü olmayıp daha çok, ilişkili ama veneryen olmayan frambezinin varlığına işaret ettiğini bildirmektedir. Gerçekten de, Kolomb öncesi Amerikan yerlilerinin iskeletlerinin hiçbirinde, genelde geç evre frengi için tanı kanıtı olarak kabul edilen güve yemiş görünümlü kafatası lezyonları yoktur. Yakın zamanlarda, veneryen frenginin özel lezyonlarının izini taşıyan Eski Dünya kalıntıları (1495'ten öncesine ait) bulunmuştur. 2000 yılında İngiltere, Hull'da Blackfriars olarak bilinen ortaçağ manastırında çıkarılan 245 iskeletten 8'inde bahis konusu özel lezyonların bulunduğu bildirilmiştir. Karbon tarihleme yöntemiyle ölüm tarihlerinin 1300 ile 1420 yılları arasında olduğu saptanmıştır –Kolomb'un seyahatinden en az yetmiş yıl önce. 1994'te Henneberg ve Henneberg, MÖ 600'de İtalya, Metaponto'daki Yunan kolonisinde bulunan 47 kişiye ait kalıntılarda frenginin özel lezyonlarının varlığını bildirmişlerdir. Fransa'daki Lisieux bölgesinde 4. yüzyıldan kalma bir iskelette aynı lezyonlara ve uzun kemiklerde özel kalınlaşmalara rastlandı. Benzer bulgular tümü İngiltere'de olmak üzere, Gloucester'daki bir manastır mezarlığı olan Rivenhall'de ve Norwich'te 15. yüzyılın ortalarına ya da daha öncelerine ait dört iskelette elde edildi. Çin, Fujian'da Song Hanedanlığı'na (MS 960-1279) ait bir kafatasında frengi-dekine benzer lezyonlar bulundu. Bu kanıtlar, frengi benzeri bir hastalığın binlerce yıldır Avrupa ve Asya'da var

olduğunu göstermekte ve frenginin kökeniyle ilgili başka bir teoriyi olanaklı kılmaktadır.

Treponema enfeksiyonları, muhtemelen insanlara ilk kez tropikal Afrika'da yaşayan hayvanlardan bulaşmıştır. Başlangıçta, insandaki hastalık, günümüzde şebeklerde görülen hastalığa benzemekteydi ve insandan insana deri temasıyla bulaşıyordu. 1 milyon yıl önce pinta benzeri bu treponemalar, mutasyona uğrayarak frambezinin etkenine benzeyen bir şekle evrildi. Gerçekten de, 1,6 milyon yıldan daha eski Afrikalı bir *Homo erectus*'un iskeletinde, frambezinin göstergesi olan yara izleri bulunmuştur. İlk başlarda frambezi, iklimin sıcak ve nemli olduğu Afrika'nın tropik bölgeleri ve yakınlarındaki topraklara sınırlı kalmış, daha çok çocuklarda deri temasıyla bulaşmıştır. *H.erectus* toplulukları Afrika dışına çıkınca ve Bering Boğazı'nı geçince, frambeziyi de beraberlerinde götürmüşlerdir. Hastalık, nemin fazla ve hijyen koşullarının kötü olduğu Amerika'nın tropik bölgelerinde izole durumda kalmıştır. (Çok sonraları, köle ticaretiyle yeniden Afrika'dan Amerika'ya gelecektir.) İnsan toplulukları daha ılıman ve kuru bölgelere yerleşmeye başladıkça, daha soğuk ve kuru iklim şartları ve kıyafet giyilmesi (en azından teoride) treponemaların yeniden mutasyona uğrayarak ağız ve boğaza yerleşmelerine ve treponaride benzer deri lezyonları oluşmasına yol açtı. Tükürük bulaşmış eşyalarla –su kapları ve mutfak malzemeleri– ve de ağızdan ağıza temasla bulaşıyordu. Treponarid (bejel) ve frambezide, enfeksiyonun ilk görüldüğü yer, impetigo (streptokokların neden olduğu bir deri hastalığı) veya herpes simpleks (uçuk) gibi görünebilir, fakat hastanın hayatının sonraki aşamalarında deri ve kemik gibi dokularda yıkım olabilir.

16. yüzyılın hemen öncesinde, düşük seviyede treponema enfeksiyonları (tıpkı frambezi ve treponarid gibi) dünyanın her köşesine yayılmıştı ve hastalık çoğunlukla zührevi olma-

yan yolla bulaşıyordu. Bu treponemaların etken olduğu çocukluk enfeksiyonları, diğer treponema enfeksiyonlarına kısmi bağışıklık kazanılmasına yol açmış olabilir. Gerçekten de, cinsel yolla bulaşan bir treponema ortaya çıkaran bir mutasyon olsaydı, bu cinsel olarak aktif bir toplulukta evrimsel bir dezavantaj olurdu. Çünkü, bu topluluk böyle bir enfeksiyona dirençli olacaktı. Bununla beraber, cinsel yolla bulaşan ender bir tip ortaya çıktığında bile çok uzaklara yayılamayacaktı. Cinsel yolla bulaşmayandan cinsel yolla bulaşan, geniş yayılma olasılığına sahip enfeksiyona dönüşüm için insanların yaşam biçiminde büyük bir değişim olması gerekiyordu. 15. ve 16. yüzyıllarda Avrupa'daki çevre koşullarının, daha önce dezavantajlı olan cinsel yolla bulaşan treponema mutantlarının yayılması için uygun ortamı sağlamasıyla böyle bir değişim yaşandı. Kraliyet çevrelerinde cinsellik özgürce yaşanıyordu; pis ve kalabalık şehirlerde hamam ve hijyenik olmayan benzeri yerler yaygındı; fuhuş artıyordu. Frengililerin de kabul edildiği lepra (cüzam) hastaneleri papalık emriyle kapatılmış, hastalar insanların arasına karışmıştı. Gırnata Emirliği'nin 1492'de düşmesi ve Müslümanlar ile Yahudilerin ülke dışına çıkartılmalarıyla insanlar arası temas arttı. Savaşlar yaygın, ticaret gelişti: Aşk ve savaş meydanlarını arşınlayan ordular ve paralı askerler cinsel yolla bulaşan mutantın yayılmasını hızlandırdı. Bu koşullarda, Kolomb'un gemicileri cinsel yolla bulaşan frengi için kaynak değil vektör olmuşlardı. Sonuçta, cinsel yolla bulaşan frengi, ortaçağın sonlarında ve Rönesans'ın başlangıcında Avrupa'da patladı.

Frengi bir şehir hastalığıdır ve yüksek nüfus yoğunluğu, sosyal çevredeki değişimler, kıyafet kullanımı, mutfak malzemelerinin ortak kullanımının azalması ve hastalığın hızla bulaşması için uygun fırsatların bulunması ile birlikte hafif treponemaların yayılması yavaşlamış, sadece cinsel yolla bulaşan virülan şeklinin bulaşmasına olanak sağlamıştır.

Eldeki kanıtlar, frenginin cinsel yolla bulaşmayan şeklinin muhtemelen Avrupa’da ve Asya’da 1493’ten önce de var olduğunu, fakat bu tarihten sonra bakterinin virülan hale geçtiği ve frenginin hızla yayılan bir hastalığa dönüştüğü fikrini desteklemektedir. Mikrobun yeni bir kaynaktan geldiğini işaret eden salgının şiddeti, bu fikri destekler. Gerçekten de, 1494’ten 1516’ya kadar genital ülserlerin peşi sıra görülen deride dökmeleler (kırmızılıklar) şeklinde tanımlanan ilk belirtilerin ardından hastalık, dişetlerini, damağı, küçük dili, çene ve bademcikleri etkileyerek ve de sonuçta bu organlarda yıkıma yol açarak tüm vücuda yayılmıştır. Hastalar, kas ağrılarından mustarip olmuşlar, ani ölümler görülmüştü; bunlar akut bir hastalığın göstergeleriydi. 1516’dan 1526’ya kadar listeye iki yeni belirti eklendi: kemik iltihabı ve sert püstüller. 1526 ile 1560 arasında, belirtilerin şiddeti zayıflarken öldürücülüğü de azalmaya devam etti; fakat 1560-1610 arası dönemde başka bir belirti ortaya çıktı: kulak çınlaması. 1600’lü yıllara gelindiğinde “Büyük Çiçek” çok tehlikeli bir enfeksiyondur, fakat hastalıktan etkilenenler 1500’lerdeki o şiddetli krizlere maruz kalmadı. Ya insanların dirençleri artmış olduğundan ya da bakteri daha az virülan hale geldiğinden, frengi artık, güçsüz bırakan kronik bir hastalığa doğru ilerleme özelliği gösteren, kolay bulaşabilen, hafif seyirli, ölümcül olmayan, sıradan akut bir hastalık olmuştur.

Klinik Belirtiler

Hastalık belirtileri çok değişkendir ve bu nedenle frengi “Büyük Taklitçi” olarak adlandırılır. Enfeksiyon, kendini üç evrede gösterir. Hastalığın en erken klinik belirtisi şankr evresidir. İlk temastan sonra *T. pallidum* hızla sağlam mukozadan veya derideki mikroskobik çatlaklardan girer; birkaç saat içinde lenf ve kan damarlarına girerek başka klinik

görüntülerden çok daha önce sistemik enfeksiyona yol açar. Yaklaşık 21 gün içinde (ortalama 3-90 gün) treponemanın vücuda girdiği yerde, ağrısız, bezelye büyüklüğünde olan ve şankr adı verilen bir ülser (yara) oluşur. Yerel bir doku reaksiyonu olan şankr, dudaklarda, parmaklarda veya genital organlarda oluşabilir. Vakaların yüzde 30'unda birden fazla lezyon görülür. Şankr, tedavi edilmezse, genellikle 4-8 hafta içinde, küçük, göze çarpmayan bir iz bırakarak kaybolur. Lenfadenopatiye rastlanabilse de, hastalar genellikle ne şankrı ne de yara izini fark eder. (Lezyon –şankr– çiçek hastalığında görülenden daha büyük olduğu için frengi “Büyük Çiçek” olarak adlandırılmıştır.) Bu evrede enfeksiyon, dudaklarında, genital organlarında veya göğüslerinde aktif yaralar bulunan bir insanı öpmeye, ona temasla veya anne sütüyle bulaşabilir.

İkincil (veya yaygın) evre, genellikle şankrın ortaya çıkmasından 2-12 hafta sonra (ortalama 6 hafta) gelişir; ancak bu evre 1 yılı aşkın bir süre sonra da başlayabilir. Treponemalar tüm dokularda, fakat özellikle kanda bulunur ve frengi antijeni düzeyi hayli yüksektir. Serolojik testlerin (Wasserman, VDRL ve RPR [Rapid Plasma Reagin] gibi) sonuçları pozitifdir. Genel bir doku reaksiyonu vardır: baş ağrısı, anjin, hafif ateş ve vakaların yüzde 90'ında deri döküntüleri. Derideki döküntüler kızamık, çiçek, suçiçeği veya başka deri hastalıklarıyla karıştırılabilir. Vakaların yüzde 40'ında, merkezi sinir sistemi tutulumu vardır. Hayli bulaşıcı ikincil evre çok uzun sürmez. Bu evreyi, hastanın semptomsuz gözüksüğü, yani klinik belirtilerin olmadığı, gizli veya erken latent evre izler. Aslında en tehlikeli dönem, frengili hastanın, hastalısız gibi görünüp hastalığı başkalarına bulaştırabildiği erken latent evredir. Kan transfüzyonuyla bulaşma hayli enderdir, çünkü *T. pallidum* çok duyarlıdır ve en iyi koşullarda bile, örneğin kanda, vücut dışında 24-48 saatten daha uzun süre canlı kalmaz.

Enfeksiyon ilerler ve yaklaşık iki yıl sonra geç latent (tersiyer) evre başlar. Ancak, unutulmamalıdır ki, tedavi edilmemiş frengi hastalarının yüzde 70'inde klinik olarak belirgin latent evre frengi hiç gelişmez. Treponemalar tersiyer evre boyunca vücutta bulunsalar da, kişi ilk temastan dört yıl sonra cinsel yolla hastalığı artık bulaştırmaz. Tedavi edilmeyen tersiyer evredeki hastaların yüzde 15-40'ında komplikasyonlar ortaya çıkar: deride, kaslarda, karaciğerde ve gözlerde yıkıcı lezyonlar (gomlar) görülür; kalp hasar görmüştür ve aort enflamasyonludur –John Hunter'da olduğu gibi, ağır vakalarda ölüme yol açan aort yırtılmaları olabilir. Omurilik ve beyin tutulabilir; bu, kısmi felçlere, tam felce ve/veya dimağ hastalıklarının yanı sıra baş ağrısı, eklem ağrıları, impotans ve epilepsi nöbetlerine neden olabilir. Tedavi edilmeyen çoğu hasta, felç ve deliliğin ilk belirtilerinin görülmesinden sonra beş yıl içinde kaybedilir.

Frengi enfeksiyonu süreci tümüyle aydınlatılmıştır. Oslo çalışmasında, 1890'dan 1910'a kadar tedavi edilmemiş 1404 hasta incelenmiştir. Ancak, hastaların sadece yüzde 24'üne otopsi yapılmıştır. Bunların yüzde 28'inde tersiyer evre frengi belirtileri görülmüştür. Erkeklerin yüzde 10'unda, kadınların yüzde 5'inde semptomatik nörosifilis oluşmuştur; yüzde 13'ünde kardiyovasküler hastalık bulunmuştur ve frengi, erkeklerin yüzde 17'sinde kadınlarına yüzde 8'inde birincil ölüm nedeni olarak belirlenmiştir. P. D. Rosahn 1917- 1941 yılları arasında, Yale Üniversitesi'nde kadavraları incelemiştir. Otopsi yapılan 4000 kadavradan yaklaşık yüzde 10'unda frengi belirtileri görülmüştür. Tedavi edilmemiş frengi bulunan 77 hastanın yüzde 83'ünde kardiyovasküler hastalık saptanmış, yüzde 20'sinin hastalığa bağlı komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmiştir ve yüzde 9'unda nörolojik komplikasyonlar belirlenmiştir.

1932 ile 1972 yılları arasında, enfeksiyon oranının yüzde 36 olduğu Alabama'daki Macon County'deki tedavi

edilmemiş frengi vakalarını izlemek için, günümüzde tıp etiği açısından olumsuz şöhretiyle bilinen Tuskegee Frengi Araştırması gerçekleştirilmiştir. Halk Sağlığı Dairesi'nin başlattığı çalışmaya Macon County'de yaşayan tümü latent frengili 399 yoksul, siyahi maraba katılmıştır. Bu kişiler, otopsi yapılmasını kabul etmeleri koşuluyla, cenaze masraflarının karşılanması gibi maddi teşviklerle programa dahil edilmişlerdir; erkeklere ücretsiz muayene de yapılmıştır ve Eunice Rivers adlı bir yerel sağlık dairesi hemşiresi bu erkeklerle, gerekli olduğunda “yabani ot ve bitki karışımları” ve aspirin gibi rasgele ilaçlar sağlamıştır. Erkeklere (ve ailelerine) frengi oldukları bilgisi verilmemiş, bunun yerine onlarda “kötü kan” olduğu söylenmiş ve her yıl bir hükümet doktoru tansiyonlarına bakmış, kalplerini dinlemiş, kan örnekleri almış ve kötü kanla başa çıkmak için nasıl bir diyet uygulamaları gerektiğini anlatmıştır. Ancak, bu erkeklere, frengileri için tedaviye gereksinimleri olduğu söylenmemiş ve bilinçli bir karar almalarına yetecek bilgi asla verilmemiştir. Penisilin kullanılmaya başlandıktan sonra (1947) bile bu çalışmaya katılan bireyler frengi tedavisinden yoksun bırakılmışlar, tersiyer frenginin yıkıcı etkisiyle yıpranmaya terk edilmişlerdir. İnsanların, özellikle James Jones'un *Bad Blood* (Kötü Kan) kitabıyla ve “Bayan Evers'ın Çocukları” adlı oyunla çalışmadan haberdar olmalarına kadar 28 erkek frengiden, 100'ü de ilişkili komplikasyonlardan ölmüş, en az 40'ının karısı enfekte olmuş ve 19 çocuk hastalıkla doğmuştu.

Tuskegee Araştırması'yla yeni bir şey bulunmadı: Frengililerin yüzde 46'sında kardiyovasküler hastalık ve yüzde 24'ünde aort enflamasyonu vardı. Kontrol grubundaysa bu oranlar, sırasıyla, yüzde 24 ve yüzde 5'ti. Kemik hastalığı frengililerin yüzde 13'ünde, fakat kontrol grubundakilerin sadece yüzde 5'inde bulundu. En büyük fark merkezi sinir sisteminde gözlemlendi: Frengililerin yüzde 8'inde hastalık

belirtileri varken, bu oran kontrol grubunda yüzde 2’ydi. On iki yıl sonrasında ölüm oranı frengililerde yüzde 25, buna karşılık kontrol grubunda yüzde 14, yirmi yıl sonunda yüzde 39 ve yüzde 26 ve otuz yıl sonunda yüzde 59 ve yüzde 45 olarak bulundu. Tuskegee Çalışması, tıpta ırkçılığın, tıp araştırmalarında etik dışı uygulamaların, paternalizmin* ve hükümetin toplumun en savunmasız kesimini oluşturan yoksul ve eğitimsizleri suiistimal etmesinin bir sembolü olarak görüldü. 16 Mayıs 1997’de çalışmaya katılanlardan hayatta kalanlar Beyaz Saray’a davet edildiler ve Başkan Bill Clinton şunları söyledi: “Birleşik Devletler hükümeti, yanlış bir şey yapmıştır –derin, ciddi, ahlaki bir yanlış. Bu, tüm yurttaşlarımıza karşı verdiğimiz dürüstlük ve eşitlik sözümüze bir ihanetti. Bugün yapabileceğimiz tek şey özür dilemektir, fakat... affetme hakkına sahip olan sadece sizlersiniz.”

Büyük Çiçek’e “Yakalanma”

Birincil evrede (şankr evresinde) hastalık etkin yaraları olan bir kişiyle öpüşme veya temasla bulaşabilir, yayılabilir. Genellikle çok uzun sürmeyen ikincil evre boyunca, deri lezyonları bireyi bulaştırıcı hale getirir. Erken latent evrede klinik belirtiler yoktur; ancak birey, bulaştırıcı olmaya devam eder. Frengi, plasenta kanıyla anneden fetüse bulaşabilir, bunun sonucunda çocukta konjenital** frengi oluşur; bu, daha çok, anne enfeksiyonun aktif evresindeyse gerçekleşir. Hamileliğin en erken dördüncü ayına kadar fetüs ölümü veya düşük, genellikle olmaz. Dördüncü aydan sonra tekrarlayan düşükler, frengiyi düşündüren güçlü fakat kesin olmayan bir kanıttır. Hayatta kalmış hastalıklı çocuk, yetişkinle aynı belirtileri gösterir veya deformiteler, sağırılık ve

* Hekimin kendisini hastanın velisi yerine koyması. (e.n.)

** Doğuştan, doğuştan var olan. (ç.n.)

körlük olabilir. Önemli bir husus da, konjenital enfeksiyonlu olan bazı çocuklarda Hutchinson üçlüsü görülmesidir: sağırılık, azalmış görme yetisi ve belirgin bir oyuk boyunca şekillenmiş vida görünümlü dişler; bu üçlü ilk kez 1861’de Londralı hekim Jonathan Hutchinson tarafından tanımlanmıştır. (Anne, hamileliğin ilk dört ayı içinde tedavi olursa fetüs enfekte olmayacaktır.)

Kemoterapi

Büyük Çiçek’in tedavisi zaman içinde değişiklikler göstermiştir. İtalya’da Veronalı George Sommariva “Fransız Çiçeği”nin tedavisi için cıvayı denemiştir. 1497’ye dek cıva topikal (yüzeysel) olarak süpüratif yaraların yüzeylerine sürülerek uygulanmış veya sıvı yoluyla alınmıştır. Tedavi “salivasyon” olarak adlandırılmıştır, çünkü cıva tuzlarından kaynaklı hafif zehirlenme, tükürük miktarının artmasına yol açabilir. Başka bir tedavi şekliyse, Batı Hint Adaları ve Güney Amerika’da endemik bulunan ağaçların (*Guaiacum officianale* ve *G. sanctum*) reçinesinin (gayakol) kullanılmasıdır. Reçine, her ne kadar hastalığa çare olmamışsa da, muhtemelen çiçeğin Amerika (Kolomb) kökenli olduğuna dair inancı daha da yaygınlaştırmıştır. Ancak, Kolomb teorisine bağlı olanlardan bazıları, gayakolun frenginin Batı Hint Adaları kaynaklı olduğunun ilk kez dile getirilmesinden on yıl önce, 1508’de tedavide kullanılmaya başlandığı gerçeğine dikkat çekmişlerdir.

19. yüzyıl sonunda Avrupa nüfusunun yüzde 10’unun frengili olduğu ve 20. yüzyıl başlarında akıl hastanelerindeki tüm hastaların üçte birinde hastalığın nörolojik belirtilerinin izlendiği tahmin edilmiştir. 1909’da kimyacı, bağışıklık uzmanı Paul Ehrlich, frenginin hafif seyretmesini sağlayan bir ilaç geliştirdi. Bu nasıl olmuştur ve bu keşif, Büyük Çiçek’i tedavi etmek için penisilin gibi antibiyotiklerin keşfi

için nasıl temel oluşturmuştur? Her şey Alman boya endüstrisiyle başlamıştır. 1800'lerin başlarında, aydınlatma gazının (etilen) geniş çaplı ticari üretimi, boyaların sentezi için gerekli hammaddeleri sağlamıştır. İngiltere'de, aydınlatma gazı kömürden damıtma yoluyla elde edilirdi, ancak gerçek hedef bu gaz değil katrandı. Britanya donanmasının katrana gereksinimi vardı, zira İngiltere bunu sağlayan Amerika'daki kolonilerini kaybetmişti. Kolonilere ekonomik olarak mahkûm olmayı istemeyen Britanyalılar, kendi kendilerine yeterli olmak ve kömürden katran elde etmek için girişimde bulundu. Havagazı, kömür damıtımının ilk yan ürünüydü ve başlangıçta pek değerli değildi. Ancak, 1812'den sonra havagazı katrandan daha değerli oldu. Aydınlatma gazının üretimindeki artışın bir sonucu olarak, büyük miktarlarda katran birikmiş ve kimyacılar bunun için yeni kullanım alanları keşfetmişlerdi. Katranı kaynatarak ve damıtarak katran ruhu denen hafif ve zift adı verilen ağır yağlar elde etmek mümkündü. Katran ruhu ahşap koruyucu olarak kullanıldı ve zift asfalt yapımı için satıldı. Bir hafif yağ örneği, genç, parlak Alman kimyacı August Hoffmann'ın tetkik etmesi için Almanya'ya gönderildi. Hoffmann bunun benzen ve anilin içerdiğini saptadı. Hoffmann anilinle başlayarak birçok boya üretti ve onun ve öğrencilerinin çabaları sayesinde Almanya, gökkuşağının tüm renklerinde anilin boyalar üretmeyi başararak 1850'ye gelindiğinde Avrupa'da boya endüstrisinin merkezi oldu. Bu nedenle, başka bir Alman, Paul Ehrlich'in (1854-1915) boyalara ve kullanım alanlarına ilgi duyması gayet doğaldı.

Ehrlich, çok çeşitli boyalar üzerinde büyük bir keyifle çalışmalar yürüten danışmanı Profesör Waldeyer'in görev yaptığı Strasbourg Üniversitesi'ne girdi. Profesörün verdiği adla "küçük Ehrlich" burada yeni bir tip hücre (mast hücresi) keşfetti. (Daha sonra, mast hücrelerinin histamin denilen ve kapillerleri geçirgen yapan ve bazı durumlarda

bir alerjik reaksiyonu tetikleyen bir kimyasal madde salgıladığı bulunmuştur. Bu etkiyi durdurmak üzere tasarlanmış ilaçlar antihistaminik olarak adlandırılır.) Bu süre içinde bazı boyaların (özellikle, metilen mavisi ve nötral kırmızı) canlı hücreler tarafından hücre içine alındığını da bulan Ehrlich, yirmi dört yaşında Tıp Doktoru unvanını aldı. Tez konusu “Dokuları anilin boyalarla boyamanın değeri ve önemi” idi. Bazı boyaların sadece belirli dokuları boyayıp diğerlerini boyamaması, Ehrlich’e, bağlanmanın kimyasal özgüllük gösterdiğini düşündürdü. Çalışma yaşamının en önemli konusu olan bu fikir onu parazitlere özgül olarak bağlanan ve onları öldüren “sihirli mermiler” (ilaçlar) ile ilgili araştırmalara yöneltti.

1883’te Berlin’de Robert Koch’un laboratuvarında Emil von Behring ile çalışan Ehrlich, nötralizan antikorların toksinlerle ilişkilerini gözlemledi ve difteri antitoksini insan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir şekilde standartlaştırdı. Çalışmasının bir sonucu da Alman hükümetinin, antitoksin ve aşı çalışmalarını desteklemek için Frankfurt’ta Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel’i (Kraliyet Deneysel Tedavi Enstitüsü) kurmasıydı. Ehrlich, 1899’da enstitü müdürü olarak görevlendirildi. Bağışıklıkla ilgili çalışmalarıyla, nötralizasyonun sadece antijenle antikor arasında özgül bir etkileşim olduğunda –özel bir kilit ve onu açıp kapatan anahtar gibi– gerçekleştiğini gösterdi. Frankfurt yakınlarındaki Hoechst fabrikasına yaptığı ziyaretler sayesinde Ehrlich, yapay analjeziklerin, ateş düşürücülerin ve anestetiklerin büyük miktarlarda üretildiği Alman boya endüstrisiyle bizzat tanıştı. Bu tür maddelerin özgül dokularda etkili olduğunu (büyük ölçüde boyalar gibi) gören Ehrlich, dokulara ve parazitlere farklı biçimde etki edecek başka küçük moleküllerin sentezlenebileceğini düşündü. Bağışıklık tedavisinin (immünoterapi) –aşı uygulamasının– vücudun savunma mekanizmalarını

güçlendirilmesini sağlarken, ilaç tedavisinin paraziti yok etmeye yönelik olduğunun farkına vardı. Bir diğer gözlemi de ilaç tedavisinde laboratuvar da yapay olarak üretilen küçük ve dayanıklı bir molekül kullanıldığı, immünoterapide ise hayvanların sentezlediği büyük, dayanıklı olmayan bir molekülün (antikor) kullanıldığıydı.

Ehrlich şöyle yazmıştı: “İyileştirici maddeler –a priori– hastalığı yapan mikrobu ‘uzaktan bir etkiyle’ değil, sadece kimyasal bileşik parazit tarafından alındığında doğrudan yok etmelidir. Parazitler, ancak kimyasal maddelerin bu parazitler için özel ilgisi (affinite) varsa ve bu parazitlere bağlanırsa öldürülebilir. Bu çok zor bir iştir, çünkü parazit üzerinde güçlü yıkıcı etkisi olan fakat vücudun organlarına zarar vermeyen ya da en az derecede zarar veren kimyasal bileşikleri bulmak gerekmektedir. Planlı bir kimyasal sentez olmalıdır: Etkinliği bilinen bir kimyasal madde işlenmeli, bundan türevler oluşturulmalı ve sonra çalışma ve etkililik düzeyini keşfetmek için bunların her biri denenmelidir... Buna kemoterapi diyoruz.” Ehrlich’in ilk kemoterapi deneyleri, Afrika uyku hastalığı etkeni tripanozomlarla enfekte farelerde 1904 yılında gerçekleştirildi. Ehrlich fareleri, tripan kırmızısı olarak adlandırdığı bir kırmızı boya enjekte ederek iyileştirdi. Bu, insan yapımı ilk kemoterapötik maddeydi. İlk başlarda tripan kırmızısı ilgi uyandırdı, ancak insandaki uyku hastalığına karşı etkili olmadığından Ehrlich ilgisini organik arseniklere yöneltti. İlk önce atoksil bileşiğiyle –iddialara göre uyku hastalığına çare olmuş arsenik içeren bir bileşik– işe koyuldu, fakat işe yaramadığını gördü: Atoksil göz sinirlerine zarar veriyordu; hastaya bu ilaç verildiğinde uyku hastalığı iyileşmediği gibi hasta kör oluyordu. 1906’da 418 olarak adlandırdığı ve tripanozomları öldüren arsenofenilglisin bileşiğini ve sonrasında da hayvanlardaki tripanozomları öldüren, fakat deney tüplerinde öldürmeyen, 606. türev olması nedeniyle 606 bileşi-

gi adını verdiği dioksidiaminoarsenobenzeni (arsfenamin) hazırladı. Ehrlich ile karşıt görüşte olanlara göre bu bulgu, ilacın parazit üzerinde doğrudan etkisi olmadığını, konağın doğal savunma mekanizmalarını uyarak etkili olduğunu gösteriyordu.

Çağdaşlarının çoğu “Dr. Phantasmus (Dr. Hayalpe-rest)” diye adlandırdıkları Ehrlich’le dalga geçti; boyayla yaptığı araştırmalardan da etkilenmemişler ve bunlardan değerli bir şey çıkmayacağı düşünceindeydiler. Gerçekten de Ehrlich beş yıl boyunca, insanlarda kullanılabilecek tek bir ilaç üretmedi. Fakat Schaudinn ve Hoffmann’ın frengi mikrobunu tanımladıkları 1905 yılında her şey değişti. Bundan kısa bir süre sonra Tokyo’da Kitasato Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü’nde çalışan Sahaçiro Hata hastalığın tavşanlarda nasıl yeniden oluşturulacağını buldu. Ehrlich’i arsenikli bileşiklerin *Treponema*’ları öldüreceğine inanmaya sevk eden, mantıktan çok sezgiydi. (Tripanozomlar ve triponemaların her ikisinin de aktif hareketli olmaları nedeniyle metabolizmalarının yüksek düzeyde olduğunu ve arsenikli bileşiğın paraziti, enerji üretme mekanizmasını bozarak öldüreceğini düşünüyordu.) Hata’nın insan fren-gisine ilişkin tavşan modeli sayesinde Ehrlich’in ilaçlarının kemoterapötik etkinliğı sınanabilirdi. 1909 baharında, Tokyo’lu Profesör Kitasato, öğrencisi Dr. Hata’yı Ehrlich ile çalışmak üzere Almanya’ya gönderdi; ertesi yıl Hata, Bileşik 606 ile frengili tavşanları başarıyla tedavi etti. Bileşik 606’nın sentezi 1912’de bildirildi; molekül için patent alındı, Hoechst’ta üretildi ve “salvarsan” adıyla satışa sunuldu. İnsanda frenginin tedavi edilebildiğı haberleri gazetelerde çıkınca Ehrlich’in adı bir anda tüm dünyada duyuldu. Salvarsan üretimi tehlikeliydi, çünkü hazırlanışında kullanılan eter buharı yangına ve patlamalara neden olabiliyordu ve üstelik kararsızdı –çok az miktarda hava bile, ilacı hafif zehir olmaktan çıkarıp günümüzde oksofenarsamin olarak

bilinen öldürücü bir zehre dönüştürüyordu. (Daha sonraları, oksofenarsaminin daha seçici ve beğenilen bir ilaç olduğu gösterilecek ve salvarsanın yerini alacaktı.) Yan etkilerle ilgili sorunlar yaşandı; frenginin çok ilerlediği bazı durumlarda da salvarsan etkili olmadı. Ehrlich, salvarsanın kontrolsüz oksidasyonu sorununu da oksijenle teması engelleyen kapalı, tek dozluk ampuller hazırlayarak aştı. Steril su içinde hazırlanmasına ve nötralizasyonuna yönelik talimatlar belirledi ve damar içi enjeksiyonunun hemen uygulanması gerektiğini söyledi. Bu talimatlara genellikle uyulmaması nedeniyle karşılaşılan ölümler, olumsuz görüşlerin yayılmasına neden oldu. Üstelik salvarsan tek doz uygulandığında seçici değildi; tedavinin aylara yayılması gerekiyordu. Bu, hastaların yüzde 25'inden daha azının tedavi sürecini tamamlayabildiği anlamına geliyordu. Bu sorunlara karşın, salvarsan ve ardılı (neoarsfenamin veya 606'nın çözünürlüğü daha yüksek türevi olan 914) kırk yıl boyunca en iyi tedavi aracı olarak kaldı. Ehrlich, 1908 Nobel Ödülü'nü bağışıklıkla ilgili araştırmaları nedeniyle Von Behring ile paylaştı; ancak ona göre bilime en büyük katkısı "sihirli mermi" salvarsanı geliştirmesiydi. Nobel töreninde bütün alçakgönüllülüğüyle şöyle demişti: "Sevgili meslektaşlarım, yedi yıllık şanssızlığıma karşılık tek bir şanslı dakikam oldu!"

Kemoterapi çağı, Paul Ehrlich'in Frankfurt'taki çalışmalarıyla başlamıştır ve günümüzde de devam etmektedir. Antibiyotiklerle –laboratuvarda sentezlenerek değil, mikroplar tarafından üretilen kemoterapötik maddeler– tedavi, Alexander Fleming'in (1881-1955) Londra'da St. Mary Hastanesi'ndeki şanslı bir keşfiyle çok daha sonraları başlamıştır. 1929'da Fleming, Petri kutularından birinde streptokokların, kirlenmeye neden olan *Penicillium* adlı bir yeşil küfün etrafında bir alan oluşturarak (inhibisyon zonu) ürediklerini gördü. He ne kadar, Fleming bakterilerin üre-

melerinin engellenmesi olgusu için “antibiyoz” (sözlük anlamı “canlılığa karşı”) terimini bulmuşsa da “küf suyuyla” yaptığı sonraki çalışmaları yetersiz sonuç verince çalışmalarını devam ettirmedi. On yıl sonra, Oxford Üniversitesi’nde atılğan Avustralyalı Howard Florey ve değişken mizaçlı Yahudi sığınmacı Ernst Chain başkanlığındaki İngiliz patoloji grubu projeyi yeniden başlattı. Savaş koşulları altında ve kısıtlı ekipman ve ödenekle çalışmalarına karşın, sonuçta penisilin adı verilen etkin maddeyi saflaştırmayı başararak bazı denemeler yaptılar. Fareler ölümcül dozda streptokokla enfekte edildiler; penisilin verilmeyen fareler saatler içinde ölürken penisilin verilenlerse hayatta kaldı. Bu mucize ilacın tedavi edici özelliği barizdi ve 1943’ün sonunda penisilin üretimi Birleşik Devletler Savunma Bakanlığı’nın en önemli ikinci önceliği olmuştu. Britanya Tıp Araştırmaları Konseyi (British Medical Research Council), ilaçlara patent alınmasının etik olmadığı yönünde görüş belirttiği için kullandıkları üretim tekniklerinin patentini Amerikan firmaları aldı. Fleming, Florey ve Chain penisilin üzerine gerçekleştirdikleri araştırmalar nedeniyle 1945 Nobel Ödülü’nü paylaştı; ancak, övgüleri alan ve basının dikkatini çeken daha çok Fleming oldu. Ne yazık ki, Florey ve Chain’in katkıları hızla unutuldu ve penisilin konusunda yalnızca Fleming’in adı anılır oldu. İnsan hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek miktarlarda üretilbildiği 1940’ların sonlarında penisilin artık, frengi ve diğer bakteri hastalıklarının tedavilerindeki başlıca ilaç durumuna gelmişti. Ancak, etki mekanizması daha sonradan keşfedilebilmişti; penisilin, bakterilerde hücre duvarı yapımını engellemektedir.

Direnç

Aynen insan türlerinde olduğu gibi, dayanıklılık (direnç), ilaçların varlığında canlı kalabilen diğer organizmalarda

da vardır. Bu olgu, ilaç direnci olarak adlandırılır. Direnç nasıl gelişir? Organizmada hayatta kalmasını sağlayan mutasyonlar olabilir ve bu yetenek gelecek kuşaklara aktarılır. Bu, en basit şekliyle, en güçlülerin hayatta kalmasıdır! İlaç, duyarlı olanları ayıran ve sadece dirençli olanların bir sonraki kuşakları devam ettirmesine olanak sağlayan seçici bir madde –buna bir elek diyebilirsiniz– olarak rol oynar. Mikropların (ve böcekler gibi diğer organizmaların) ilaçlara dirençli olmalarını sağlayan üç temel mekanizma vardır:

1. İlaça karşı geçirimsiz olurlar veya içlerine almış oldukları ilacı hücre dışına pompalarlar, böylece ilaç toksik düzeye ulaşamaz. Bu mekanizma, ilk kez Ehrlich tarafından tripan kırmızısına dirençli bazı tripanozomların boyayı absorbe etmediklerini, duyarlı olanların ise kırmızı boyandıklarını bulmasıyla gösterilmiştir.(Bu gözlem, açıkça Ehrlich'in bir ilacın etkili olması için parazite kimyasal olarak bağlanması gerektiği kuralını desteklemektedir.)

2. İlaça karşı ilgisi (affinitesi) düşük olacak şekilde değişikliğe uğramış bir enzim üretirler.

3. Aşırı miktarlarda enzim üretirler ve böylece ilaçla zıt etkileşim olur. Bu olgu gen çoğaltılması (amplifikasyonu) olarak tanımlanır.

İlaç direnci ilaçla temas olmaksızın gelişebilir, fakat ilacın mevcudiyetinde doğal seçim, dirençli bireylerin üremesini teşvik eder. İlaç direnci, sıklıkla, patojenleri yok edebilmemizin önünü keser ve virülansı artırabilir. Bununla beraber, tüm mikroplar ilaçlara karşı direnç kazanamaz. *T. pallidum*'un genomu kararlı ve sabittir; bunun sonucunda *T. pallidum*, penisiline, ilk kez kullanıldığından beri duyarlı kalan hemen hemen tek patojen mikroptur. Diğer taraftan, insan hücresindekilere benzer biçimde bu bakterinin lipit dış yüzeyinin bileşimi ve *tpp15* tarafından

kodlanan, dışarıya doğru uzanan benzersiz yüzey proteini, *T. pallidum*'un bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçarak kronik enfeksiyon oluşturmaya sebep olur.

Frengi ve Sosyal Yenilikçiler

Penisilinin bulunuşu, frenginin insidansının anlamlı derecede azalmasına yardım etmiş olsa da hastalık hiçbir şekilde ortadan kaldırılamamıştır. Başarısızlığın büyük bir kısmı, özelde frengiye ve genelde cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı sosyal düşünce ve davranışlarla ilişkilendirilebilir. Salvarsan tedavisi 1900'lerin başlarında uygulanabildiğinde, frengi, sosyal yenilikçilerin odağı olmuştur, çünkü onlara göre bu hastalık, aile, ahlak ve evlilikte sadakatin yıkılmasının açık bir göstergesiydi ve çokeşlilik, fuhuş ve göçlerin bir sonucuydu. Bu nedenle, toplumu hastalıktan ve mikrop taşıyıcılardan (portörlerden) kurtarmak için bir şeyler yapılması gerektiğini söylüyorlardı.

Sosyal yenilikçiler, cinsel yolla bulaşan hastalıkların aile ve enfekte kişi –genelde ahlaki erdemden sapmış ve fahişelerle veya adı çıkmış kişilerle arkadaşlık eden erkek ya da kadın– üzerindeki etkilerine odaklanmışlardı. Böyle kişiler sonuçta masum eşini ve çocukları da enfekte ediyordu. Çağın (Victoria Dönemi) ahlak anlayışına göre, cinsel ilişki yalnızca evli eşler arasında mümkün olabilirdi ve bu nedenle de frengi kurbanları hastalığı “hak ediyordu” ve bu, kendi suçlarıydı. Hastalık, bu tarz ahlakdışı cinsel davranış için bir ceza niteliğindeydi. AIDS için de benzer düşünceler ifade edilmiştir: Enfekte annelerinden doğumda ya da etkeni içeren kanın kendilerine verilmesiyle hastalığın bulaştığı kişiler masumken, cinsel etkinlikleri nedeniyle enfekte olanlar bunu hak ediyorlardı. Bu yaklaşım, halk sağlığı yetkililerinin 1900'lerin başlarında, basit temasın frengiyi bulaştırmaya yeterli olduğu, bardaktan, kapı tokmağından,

kaleminden, klozetten bile bulaşabildiği fikrini yaymalarına yol açtı. Bakterinin dış ortamı koşullarına çok duyarlı olması nedeniyle bu, elbette doğru değildi, fakat “masum” denilen bulaşmanın olası olduğunu söyleyerek, hastalıklı olsalar bile insanların sosyal olarak “temiz” kabul edilmelerine olanak sağlıyordu. Hekimler ve siyasetçiler de bu bilgileri, insanları sosyal olarak kabul görmeyen davranışlardan uzak tutmak ve Birleşik Devletler’e göçü azaltmak amacıyla (çünkü göçmenlerin fuhuş ya da kaçamak ilişkilerle frengiyi Amerika’da yaydıklarına inanılıyordu) kullanmışlardır.

I. Dünya Savaşı döneminde frengiye ilişkin endişeler had safhaya ulaştı. Askere alınacakların tıbbi kontrolden geçmeleriyle bunların yüzde 13’ünün frengi ya da bel soğukluğu ile enfekte olduklarının anlaşılması cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı güçlü bir kampanyanın başlatılmasına yol açtı. Kampanyanın merkezinde, askeri personeldeki hastalığın kaynağı olarak görülen fahişeler yer alıyordu. Bir devlet yetkilisinin de belirttiği gibi ana fikir şuydu: “Fuhşun yapıldığı bölgeyi kurutarak frengi ve bel soğukluğunun üreme alanlarını ortadan kaldırmak, bir bataklığı kurutarak sıtma ve sarıhumnının üreme alanını ortadan kaldırmak kadar mantıklıdır.” Sonuç olarak, askeri sahaların yakınındaki binlerce kadın savaş boyunca karantinaya alındı.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı bu kampanyayı yürütenler, sadece hastalığın yayılmasını önlemek değil aynı zamanda cinsel ve sosyal davranışları da değiştirmek istiyordu. Frengili askerlerin tedavi olması veya cinsel ilişkiye girmek isteseler de istemeseler de hastalıktan korunma yöntemlerini benimsemeleri yeterli değildi. Temiz ahlaklı bir hayat sürmeleri ve her koşulda evlilik dışı cinsel ilişkiden kaçınarak cinsel yolla bulaşan bir hastalıktan korunmaları gerekiyordu. Lateks kondomlar I. Dünya Savaşı sırasında vardı, fakat askeri yetkililer ahlaki zayıflığa neden olacağı ve cinselliğe teşvik edeceği düşüncesiyle birliklerde kondom

bulunmasına izin vermedi. Frengi tedavisinin, can yakıcı bir uygulama olmasının hastalığın yayılmasında önleyici olacağı düşünülüyordu. Birleşik Devletler ordusu cinsel yolla bulaşan hastalıkların “görev sırasında” oluşmuş bir hasar olmadığına hükmetti ve bu nedenle enfekte olanlar maaşlarını alamadı. Genel tavır cezalandırıcıydı: Enfekte erler yanlış bir şey yapmıştı. Bu durumda yapılması gereken, bir daha bunu yapmamalarını söylemeden önce onları cezalandırmaktı.

Beklenebileceği gibi, kampanya başarısız oldu. I. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında cinsel yolla bulaşan hastalıkların oranı yüksek seyrine devam etmiş veya artmış ve frengiyi önleme çabaları 1920’lerde hız kesmiştir. 1930’larda Başkan Franklin D. Roosevelt, Thomas Parran’ı sağlık bakanı olarak görevlendirdi. Parran, hastalığa karşı ahlaki bir tutum takınmaktan kaçınarak hastalığın nasıl ortadan kaldırılacağına yoğunlaştı. Bu, mümkün, fakat bazı kesimlerce hoş karşılanmayan bir hedefti. Parran, İskandinavya’daki başarılı programlara dayanan beş basamaklı bir program geliştirdi. (i) Vakaların bulunması, belirlenmesi. Vakaları saptamak amacıyla, deneylerin ücretsiz ve gizlilik kurallarına uyularak yapıldığı tanı merkezlerinin kurulması; (ii) Hastalığın yayılmasını önlenmek ve virülansın düşürülmesi için enfekte bireylerin tedavi edilmeleri; (iii) Cinsel temasta bulunan eşleri saptayarak ve tedavi ederek enfeksiyon (bulaşma) zincirinin kırılması; (iv) Evlilik öncesinde çiftlere zorunlu Wassermann testi uygulanması. (Evlilik belgesi alabilmek için Wassermann testi sonucu negatif olmalıydı; ilkesel olarak bu makul bir fikirdi, ancak yanlış pozitif sonuçlar [yani, frengili olmayan bir bireyde Wassermann testinin sonucunun pozitif olması] ve hatta pozitif bir sonucun bile aktif bir enfeksiyonu göstermemesi nedeniyle test geçerliliğini yitirdi ve evlilik öncesinde Wassermann testi uygulamasından vazgeçildi. Ayrıca, deneyler düşük risk gruplarına yönelikti

ve bu koşul, evlenmek isteyenlerin deney sonucu pozitif çıktığında evlenmeyeceğini ve kimsenin evlendikten sonra hastalığa yakalanmayacağını varsaymaktaydı. 1980'lerde evlilik öncesi zorunlu Wassermann testi terk edildi.) (v) Topluma hastalığı tanıtmak, bulaşma yollarını, belirtilerini ve nerede tedavi olunacağını öğretmek üzere yoğun bir halk eğitimi kampanyasının başlatılması. Kampanyanın en önemli özelliği bilgilerin verilme şekliydi: İnsanlara ne yapacakları veya ne yapmayacakları anlatılmayacaktı ve ahlaki bir tutum alınmayacaktı. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar görgülü kişilerin toplum içinde konuşmayacağı bir konu olarak görüldüğünden, toplum ve özel sektörden plana muhalefet edenler oldu. Gerçekten de 1934'te, Parran'ın cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili radyoda yapacağı konuşma, ancak frenği ve bel soğukluğu sözcüklerini kullanmaması koşuluyla mümkün olabildi. En nihayetinde, onun isteği galip geldi ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Kontrol Yasası 1938'de kabul edildi. Kongre, cinsel yolla bulaşan hastalık klinikleri ve deneyleri için para ayırmış ve maddi olanakları olmayanların tedavisi sağlanmıştır.

II. Dünya Savaşı döneminde, askere alınanların yaklaşık yüzde 5'inde frenği saptanınca frenğiyle mücadele yeniden şiddetlendi. I. Dünya Savaşı'ndan farklı olarak, birliklere kondom dağıtıldı; eğitim, korunma ve hızlı tedavi imkânı sağlandı. Hatta bir erin hastalığını bildirmemesi, askeri suç kapsamındaydı.

Günümüzün Kaygıları

Frenği, tüm dünyada eşit dağılım göstermemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2001 raporuna göre, 1999'da tüm dünyada 12 milyondan fazla frenği vakası görülmüştür. Bunların büyük bir bölümü, toplumun yüzde 10 kadarının enfekte olduğu gelişmekte olan ülkelerden

bildirilmiştir: Sahra altı Afrika'da 4 milyon, Latin Amerika ve Karayipler'de 3 milyon ve Güney ve Güneydoğu Asya'da 4 milyon. Her yıl 500.000 bebek konjenital frengiyle doğmakta ve 500.000 hamilelik de annedeki frengi nedeniyle düşükle sonlanmaktadır. Batı Avrupa'da frengi prevalansı *

II. Dünya Savaşı'nın sonundan beri düşmektedir, fakat insidans 100.000 kişide en az 5 olarak kalmaktadır. Afrika'da gebe kadınlarla yapılan çalışmalarda insidans, Kamerun'da yüzde 17, Güney Afrika'da yüzde 8,4 ve Orta Afrika Cumhuriyeti'nde yüzde 6,7 olarak saptanmıştır. Güney Pasifik'te bu oran yüzde 8, Cezayir'de yüzde 2,4 ve Sudan'da ve Fas'ta yüzde 4'tür. Frengi insidansı ile HIV bulaşması arasında nedensel bir ilişki bulunmakta, frengi varlığında HIV enfeksiyonu olma riski 2-5 kat artmaktadır.

ABD'de, antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması sayesinde birincil (primer) ve ikincil (sekonder) frengi insidansı 1940'ta 100.000 kişide 72 iken 1990'da 100.000'de 20'ye, 1997'de 100.000'de 3,2'ye ve 2004'te 100,000'de 2,7'ye düşmüştür. Birleşik Devletler'de, 2004'te halk sağlığı yetkilileri, 7980 birincil ve ikincil frengi vakası bildirmişlerdir. Bunların yüzde 84'ü erkeklerde saptanmıştır. 353 yenidoğanda konjenital frengi vakası belirlenmiştir. Hamilelik sırasında tedavi edilmeyen erken frenginin fetüslerin yüzde 40'ından fazlasında perinatal ölümle sonlandığı bilinmektedir; gebelikten önceki dört yıl içinde bulaşma olmuş ise vakaların yüzde 70'inde fetüste enfeksiyon oluşmaktadır. Frengi enfeksiyonunun insidansı en yüksek (100.000 kişide 3,6 vaka) Güney'de ve en düşük (100.000 kişide 1,6 vaka) Orta Batı'da belirlenmiştir. Birleşik Devletler'de 2004'te 3140 yerleşim yerinde hiçbir birincil ve ikincil frengi vakası bildirilmemiştir. Frengi oranı Afrika kökenli Amerikalılarda, Hispanik olmayan Beyazlarda olduğundan 5,6 kat daha

* Bir hastalığın belli bir popülasyon içinde belli bir süre aralığında eski ve yeni olguların birlikte görülme oranı veya yaygınlığı. (e.n.)

yüksektir. Afrika kökenli Amerikalılar içinde ise erkeklerde (100.000 kişide 14,1 vaka) kadınlardan (100.000 kişide 4,3 vaka) daha yüksektir. Hispanikler için vaka oranı 100.000 kişide 3,2'dir. Bu oran, Beyazlarda 1,6, Asyalılar ve kökeni Pasifik adalarına dayananlar için 1,2 ve Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlileri için 3,2'dir. 2004 yılında yeni enfeksiyonların yüzde 60'ı, erkeklerle cinsel ilişkiye girmiş erkeklerde görülmüştür. Bu gruptaki artış, HIV ile koenfeksiyon, yüksek riskli cinsel yaşam ve metamfetaminler gibi uyuşturucuların kullanımıyla ilişkilidir.

Birincil korunma önlemleri, güvenli seks ile erken tanı ve tedaviyi kapsar. Günümüzde ABD'de frenginin ortadan kaldırılmasına yönelik planın parçaları arasında, sürveyans programlarının geliştirilmesi, toplumsal katılım ve ortaklıkların güçlendirilmesi, salgın durumunda gerekenlerin hızla yapılması, klinik ve laboratuvarların yaygınlaştırılması ve sağlıkla ilişkili desteklerin geliştirilmesi yer almaktadır.

Kontrol

Toplumda AIDS salgınına karşı takınılan tavırların çoğu (bkz. sayfa 268) geçen yüzyılda frengiye karşı verilen tepkilere benzer. AIDS pek çok bakımdan frengiden farklı olsa da, bazı önemli benzerlikler bulunur. Daha önce olduğu gibi, cinsel yolla bulaşan hastalıkla nasıl mücadele edileceğine ilişkin iki ana teori vardır. İlki, enfeksiyondan korunmanın en iyi yolunun enfeksiyonun bulaşmasını olanaksız hale getiren sosyal ve cinsel etiği savunan ahlaki yaklaşımdır –evlilik öncesi cinsel ilişkiden kaçınmak; bunun eğitimle ve fuhşun baskı altına alınmasıyla sağlanacağı iddia edilir. Cinsellikle ilgili her türlü yargıdan uzak durmaya çalışan diğer yaklaşımsa bireylere, cinsel temasta bulunduklarında kendilerini enfeksiyondan korumaları için her türlü olanağın sağlanması ve tedavinin de enfekte olmuş bireyleri yardım

almaya cesaretlendirecek ve ceza niteliği taşımayacak şekilde olması gerektiğini söyler.

Frengi kontrol altına alınabilir mi? Evet. Özelliklerinden dolayı kontrol altına almak, hatta ortadan kaldırmak güç olabilir. Hayvan rezervuarı yoktur. 9-90 gün olan kuluçka devri, cinsel temasta bulunan eşlerin tedavi edilmeleriyle bulaşmanın kesilmesine olanak verir. Tanı koymak düşük maliyetlidir ve bu hizmete kolayca ulaşılabilir. Ayrıca, tek doz penisilinle tedavi sağlanabilir; direnç bildirilmemiştir. Bununla beraber, bazı ülkelerde hastalığın kontrol altına alınmasının önünde engeller vardır. Bir enfeksiyon hastalığının yayılması, enfekte bir bireyden bulaşan yeni vakaların ortalama sayısına bağlı olduğu için ve frengili bireyler en çok hastalığın 6 ay ile 1 yıl kadar süren birincil ve ikincil evrelerinde bulaştırıcı oldukları için, enfekte bireyler ne kadar hızlı belirlenerek tanı konur ve tedavi edilirse hastalık o kadar çabuk kontrol altına alınabilir. Tanı ve tedavi geciktikçe –bu, karmaşık bireysel, sosyal, kültürel ve ekonomik etkenlere bağlıdır– bulaşma devam eder. Mevcut serolojik testler, ucuz ve etkili olmalarına karşın mükemmel değildirler. Yanlış negatif sonuç verebilirler ve diğer treponema enfeksiyonlarının da bulunduğu yerlerde yorumlanmaları güçtür. Kuşkusuz, frenginin kalıcılığına etki eden önemli bir unsur da insanların enfekte kişileri gözden kaçırabilmesidir, çünkü birincil evre ağrısızdır ve ikincil evrenin belirtileri çok değişken olabilir. Ayrıca, cinsel yolla bulaşan bir hastalık için tedavi arayışı bir utanç kaynağıymışçasına değerlendirilir. Utanç olarak görülme bile, uygun sağlık hizmetleri olanakları bulunmayabilir. Penisilin ucuz olmakla beraber, enjeksiyonla uygulanmalıdır ve iğneden korkanlar ya da iğneden hoşlanmayanlar tedaviden kaçabilir. Frengiyi kontrol altına almanın önündeki bir başka engel, potansiyel olarak enfekte olmuş olan cinsel eşlerin (partnerler) belirlenememeleri ve tedavi edilememeleridir. Frengi tanısı

konan bir erkek veya kadın, cinsel ilişkide bulunduğu kişiyi belirleyemeyebilir veya belirtmek istemeyebilir ise Parran'ın planındaki önemli kontrol unsurlarından biri noksan kalacaktır. Hastalığın bulaşmasının engellenebilmesi için enfeksiyon bulunduğundan kuşkuilanılan bireylerin tanımlanması, taranması ve tedavi edilmesi gerekir. Bu unsurlardan herhangi biri noksan olduğunda kontrol olanaksızdır.

Sonuçlar

Frengi için yıpratıcı bir enfeksiyon hastalığı demek yeterli olmaz. Frenginin tarihçesi, farklı yaşam biçimi olanlara ve ötekileştirilenlere karşı ayrımcılıkla doludur –şehirdeki yoksullar, eğitimsizler, şehirlere akın eden göçmenler, cinsel yönelimleri nedeniyle farklı yaşam tarzları olanlar ve sağlık hizmetlerine ulaşamayan bölgeler. Frenginin yarattığı dehşet yeni ilaçların aranmasını sağlamıştır. Ancak, frengi gibi cinsel yolla bulaşan bir hastalığı tamamen ortadan kaldırma konusunda, başarılı olduğu gösterilmiş olanlar da dahil olmak üzere yalnızca ilaç tedavisine güvenilemez. Toplum sağlığı yetkilileri eğitimle, tedaviyle, ahlaki yargılamalardan uzak durarak ve insanları damgalamadan hastalığın yayılmasının önlenebileceğini görmüştür. Yine de frenginin ortaya çıkmasında birkaç unsur etkilidir: kültürel inanç ve uygulamaların yanı sıra ekonomik ve politik güçler. Hastalığın önlenmesi, hem tanı hem de tedavi için kapsamlı programları gerektirmektedir; fakat asıl önemli olan, bu programların cinsel yolla bulaşan hastalığın sosyal ve kültürel dinamiklerine uygun olmasıdır.

Verem: İnsanlığın Belası

Giuseppe Verdi'nin *La Traviata* (1853) operasındaki Violetta ile Giacomo Puccini'nin *La Bohème* (1895) operasındaki Mimi genç, uzun boylu, ince, soluk yüzlü, dudakları kiraz kırmızısı ve yanakları al al, sesleri bülbül sesine benzeyen kadınlardır. Ancak hem Mimi hem de Violetta'da insanı tüketen gizemli hastalık verem vardır. 19. yüzyılda yaşayanlar sanatsal yetenek ile verem arasında doğal bir bağ olduğunu düşünüyor ve bu bağı Verdi ve Puccini iyi biliyorlardı. Aslında, o zamanlarda verem zehirlerinin zihinsel etkinliği ve sanatsal yeteneği uyardığına inanılıyordu.

Veremin diğer bir adı da tüberkülozdur. *Metafor Olarak Hastalık* kitabında Susan Sontag şöyle yazar: "Tüberkülozun öfori nöbetlerine neden olduğu, iştahı arttırdığı ve cinsel arzuyu kamçıladığına inanılıyordu ve halen de inanılmaktadır... Tüberkülozun afrodizyak olduğu ve olağanüstü baştan çıkarma gücü verdiği düşünülüyordu." Batı Avrupa'da tüberküloz epidemisinin en yaygın olduğu 1800'lü yıllarda enfekte kişiler aşırı zayıflıkları, uzun boyun ve elleri, parlak gözleri, solgun tenleri ve kırmızı yanakları ile güzel ve erotik olarak kabul ediliyorlardı. Ancak bu "güzelliğin" bir bedeli vardı: Kişinin kendi kanı içinde boğularak acılar içinde ölmesi. Tüberküloz kronik bir enfeksiyon hastalığı olarak tanınmadığı ve anlaşılmadığı için romantikleştirilmiş, mitleştirilmiş ve ruhanileştiren bir güç olarak kabul edilmiştir.

La Traviata ve *La Bohème* operalarının ikisi de Alexander Dumas'nın 1848'de yayımlanan yarı otobiyografik *Kamelyalı Kadın* romanına dayanıyordu (1936'da Greta Garbo ve Robert Taylor'ın oynadığı film klasiği *Camille* ile sinemaya aktarılmıştır). Dumas'nın eserinde kadın kahraman (sosyetik fahişe) öksürdüğünde beyaz mendiline kan bulaşır; bu durum ona kamelya çiçeğinin kırmızı ve beyaz renklerini hatırlatırken menstruasyon döngüsünün farklı zamanlarında cinsel ilişkiye hazır olduğunu da sembolik olarak temsil eder. (Opera uyarlamasında kan tükürme bölümü çıkarılmıştır). Yemek yemeyi nerdeyse olanaksızlaştıran ve solunumu güçleştiren sürekli öksürük, yürümeyi engelleyen kilo kaybı, afyon ve viski ile baş edilmeye çalışılan şiddetli ağrı veremin daha doğru ve daha az romantik tanımını verirdi. Aşırı zayıflamış olan hasta öldüğünde bir kadavrayı andırıyordu. *La Traviata* (sözcük anlamı "düşmüş kadın") operasında tüberküloza romantik yaklaşılmasının bir nedeni de operanın, 1882'de hastalığın nedeninin bulunmasından önce bestelenmiş olmasıdır. Daha sonra bestelenmiş olmasına karşın sanatsal deha ve erotizm motifleri *La Bohème* operasında da görülür. Çünkü "vereme bağlı çöküş"ün, büyük oranda genetik yatkınlığa veya sefih bohem yaşam, yoksulluk veya çok eşli cinsel yaşam gibi belirli yaşam alışkınlıklarına bağlı olduğu düşünülüyordu. Veremin bu romantik ve marazi çekiciliğinin hiçbir bilimsel temeli yoktur, ancak bir hastalık, yaratıcılık ve erotizm arasındaki bağlantı halen sümektedir: 1996'da rock müzikali *Rent*'te Puccini'nin sevgili tüberküloz hastası kadın kahramanı ve bohem arkadaşları New York'a nakledilmişlerdir. Kompozitör Jonathan Larson kahramanlarına AIDS, sıçan ve hamamböceklerini layık görmesine karşın onların ümitlerini, kayıplarını, çabalamalarını, ölümlerini ve doruğa ulaştıran dirilişlerini tutkuyla aktarır.

Kökenler

Tüberküloz, yazılı tarih boyunca ve hatta daha önce-leri insanlığın felaketi olmuş çok eski bir hastalıktır. Akciğer tüberkülozu hastalığın en bilinen şeklidir. Tüberküloz akciğerlere yerleştğinde akut bir seyir izleyerek birkaç ay içinde akciğer dokusunda –hızlı ilerleyen verem adı verilen şekilde– büyük çaplı hasara neden olabilir. Hastalık alevlenme ve sönmeler ile seyredebilir; hastalığın hafiflediği dönemlerde yanlışlıkla, kan tükürmenin eşlik ettiği kronik bronşit teşhisi konabilir. 1839’da Noah Webster’in (Webster sözlüğünün yazarı) kızı Harriet Webster şöyle yazıyordu: “Öksürmeye başladım ve ağzıma ilk gelenin görünüşünden ve verdiği histen kan olduğunu anladım... Usulca yatmaya ve tam bir sessizliğin ne getireceğini beklemeye karar verdim. İki ağız dolusu kanı yuttum ve daha fazla öksürmezsem kimseyi rahatsız etmeden sabaha kadar bekleyebileceğime kani oldum. Sabah olur olmaz fincanımda birikenlere baktım. Eyvah, korkularım gerçek olmuştu.” Harriet beş yıl sonra hayatını kaybetti.

Tüberküloz akciğerler dışında bağırsaklar ve gırtlak gibi başka organları da tutabilir; bazen boyundaki lenf düğümlerini de tutarak skrofula denilen bir şişlik oluşturur (skrofula terimi Latince “domuz” sözcüğünden gelir; şişmiş boyun küçük bir domuza benzer). Tüberküloz omurların birbirine yapışmasına ve omurgada şekil bozukluğuna neden olabilir; Pott hastalığı olarak bilinen bu durum 1779’da Sir Percivall Pott tarafından tanımlanmıştır. Pott hastalığı kamburluğa neden olabilir, deri ve böbrekleri etkileyebilir. Böbreküstü bezi tüberkülozu, bu bezin işlevini bozup Addison hastalığına neden olur; Jane Austen’in yaşamına son veren muhtemelen bu hastalıktı.

Tüberkülozun izlerine yazının icadından önceki devirlerden kalan kemik kalıntılarında rastlanmıştır. MÖ 3700-

1000 arasına tarihlenen mumyalarda Pott hastalığı görülmüştür. 1891’de Teb yakınlarında bulunan bu mumyalardan biri, 21. Hanedan zamanında (MÖ 1000) omurgasında yaygın kemik hasarıyla ölen bir rahibe aittir. İşin ilginç, bu devirden kalan hiçbir mumyada akciğer hastalığına rastlanmamıştır; bununla birlikte, II. Ramses’in ulu rahiplerinden birinin mezarında küçük bir çocuğa ait akciğerler korunmuş ve bunlarda akciğer tüberkülozunun izleri görülmüştür. Gömü alanı MÖ 1000-400 arasına tarihlenmiştir. Buna göre, akciğer tüberkülozu kemik tüberkülozundan daha sonra ortaya çıkmış gibi görünmektedir. Buna dayanarak, insan tüberkülozunun, MÖ 8000-4000 arasında evcilleştirilen sığırlardan geldiği öne sürülmüştür. Bu zamandan önce, tüberkülozun bugünkü anlamda epidemik (salgın yapan) şekli yoktu. Tüberkülozun daha sonra, MÖ 1500 civarında orta ve doğu Avrupa ormanlarından göç etmiş süt içen çobanların oluşturduğu göçebe kavimler (Hint-Avrupa halkları) üzerinden Ortadoğu, Yunanistan ve Hindistan’a yayıldığı düşünülür. Asur Kralı Asurbanipal’ın (hd. MÖ 668-626) kütüphanesinde bulunan bir kil tablet hastalığı şöyle tanımlamaktadır: “Hasta sık sık öksürür, balgamı koyu ve bazen kanlıdır. Flüt gibi solur. Derisi soğuktur.” Yunan hekim Hippokrates (MÖ 460-y. 375) hastalığa “erime” anlamında *fitizis* adını verdi; hastanın çok güçsüzleşip bir deri bir kemik kaldığını, yanaklarının kızardığını ve hastalığın büyük acıya ve ölüme neden olduğunu gözlemledi. Hippokrates hastalığı kötü havaya bağlıyor, ancak bulaşıcı olarak görmüyordu. Aristoteles (MÖ 384-322) ise hastalığın bulaşıcı ve “kötü ve ağır nefes”e bağlı olabileceğini ileri sürdü. Öte yandan Galenos (MS 129-y. 200) zamanında Roma İmparatorluğu’nda, veremin bulaştığı varsayımı kabul edilmişti, ancak bulaştırıcı etken bulunamamıştı.

Ortaçağ boyunca (MS 500-1500) Avrupa’da, küçük bir seçkinler grubunun (asillerin) toplumun geri kalanını, tebayı yönettiği feodal bir sistem hüküm sürüyordu. Kraliyet, hükmetme hakkının ve yeteneklerinin ilahi bir kaynağı olduğunu ileri sürüyor ve bu iddialarını yaymak için halka doğaüstü güçleri sayesinde hastalıkları, özellikle sıracayı (skrofulayı) iyileştirdiklerini söylüyorlardı. Kral ve kraliçelerin basit bir dokunuşla skrofulası olan kişileri iyileştirdikleri iddia ediliyordu. Fransa’da Clovis (hd. 481-511) ve İngiltere’de Aziz Edward (hd. 1042-1066) güya bu armağanın bahşedildiği ilk krallardı. I. Edward (hd. 1272-1307) bir ay içinde tebasından 533, Valois’lı VI. Philippe (hd. 1328-1350) tek bir törende 1500 ve II. Charles (hd. 1660-1682) krallığı süresince 92.102 insana dokundu. 14 Haziran 1775’te XVI. Louis “bir ayinde kötü kokan 2400 sıracaya hastasına dokundu”.

Ayin sırasında kral veya kraliçe hastaya dokunuyor, haç işareti yapıyor ve hastaya bir altın sikke veriyordu. İngiltere’de Kralın Şerri veya Kraliyet Dokunuşu olarak bilinen bu uygulama 18. yüzyılın başlarına kadar sürdü. Son dokunulan sıracaya hastalarından biri, sütannesinden tüberküloz bulaşan İngiliz yazar, eleştirmen ve sözlükçü Dr. Samuel Johnson idi. Johnson iki yaşındayken Kraliçe Anne’e (hd. 1702-1714) getirilip dokundurtulmuştu; eldeki kanıtlara göre, dokunmanın ona bir yararı olmamıştı. Ancak bu son ayinde, iyileşmek için can atan hastalar dokunulmak için yarış etmiş ve ayaklar altında kalan birçok kişi ölmüştü. Bugün, kraliyet dokunuşunun sıracanın iyileşmesi ile hiçbir ilgisi olmadığını biliyoruz; bazı hastalar hastalığın doğal gerilemesi sonucu iyileşmişlerdir.

“Tüberküloz” sözcüğü, hastalığın akciğerlerde “tüberkül” adı verilen karakteristik düğümçük veya nodüller oluşturmasından gelmektedir. Bunları ilk kez 1650’de Franciscus Sylvius tanımlamış ve gelişmeleri sonucu akciğer

ülserlerine döndüklerini de belirtmiştir. Ancak onun zamandaki büyük patoloğların hemen hemen hepsi hastalığın enfeksiyona değil, tümörlere veya anormal bezlere bağlı olduğunu düşünüyordu. Tüberkülozun enfeksiyon kaynaklı olduğuna ilişkin ilk kayda değer görüş Benjamin Marten'e aittir; 1722'de tüberkülozun nedeninin "bir veremlinin ciğerlerinden çıkardığı nefesle sağlıklı kişiye bulaşan 'animalkül veya tohumları'" olduğunu ileri sürdü. Ancak "animalkül"ün tanımlanması için yüz yıl geçmesi gerekiyordu.

Günümüzde hâlâ hüküm süren salgın dalgası 18. yüzyılda İngiltere'de başladı. 1780 dolaylarında en yüksek seviyesine ulaştı. O zaman İngiltere ve Galler'de görülen ölümlerin yüzde 20'sinin vereme bağlı olduğu hesaplanmıştır. Hastalık buradan Batı Avrupa'nın diğer bölgelerine yayıldı ve *La Traviata* ve *La Bohème*'in yazıldığı 1800'lü yıllarda zirveye ulaştı. Doğu Avrupa'da en yüksek tüberküloz insidansı 1875-1880 yılları arasında görüldü; 1900'e gelindiğinde enfeksiyon Kuzey Amerika'ya ulaşmıştı. Tüberküloz insidansındaki bu artışın nedeni, kırsal yaşamdan şehir yaşamına geçişin getirdiği demografik değişiklik ve "şehir mandıraları"nın kurulması olabilir. Bu mandıralar şehir merkezinde bulunan, önceden çayırlarda otlayan süt ineklerinin yerleştirildiği ahşap binalardı. Artık tüberkülozlu ineklerin de şehir içinde olması, tüberkülozun hayvandan hayvana ve hayvandan insana geçmesi (zoonotik hastalık, zoonoz) için ideal koşullar yaratıyordu. Bu durum 17. yüzyılda skrofula vakalarının birden hızla artmasına yol açtı. Daha sonra ticaretin yeniden canlanmasıyla İngiltere'nin surlarla çevrili şehirlerindeki koşullar insandan insana bulaşmayı kolaylaştırmaya devam etti. Bulaşma, özellikle tekstil endüstrisindeki makineleşmeyle arttı; bu gelişme sonucu, kırsal alandaki küçük ölçekli üretimden daha şehirli olan ve su gücünün kullanıldığı nehir kıyılarında kurulan endüstriye geçildi. Kasabalar büyüyüp şehirlere dönüştü; köylüler bu merkez-

lere akın ettikçe nüfus yoğunluğu daha da arttı. Zamanın koşulları Pieter Bruegel (1525-1569) ve William Hogarth'ın (1697-1764) tablolarında açıkça görülür. Ayrıca İngiltere'de binaların vergilendirilmesinde pencere sayısının kısmen de olsa etkili olması pencere sayısını en aza indiren binaların planlanmasına yol açtı. Kalabalık, havasız odalarda çalışanların nefesleri birbirine karışıyordu. İnsanların sıkışık bir şekilde bir arada bulunmaları tüberkülozun hava yoluyla bulaşması için ideal ortamı hazırlıyordu. 19. yüzyıla gelindiğinde, tüberküloz salgın olarak iki yüzyıldır sürüyordu ve bazıları, bu durumun endüstrileşmiş İngiltere'yi çökreteceğinden ve tüm dünya medeniyetinin sonu olacağından korkuyordu. 20. yüzyılın başlarında bir gazeteci durumu şöyle tanımlıyordu: "Tüberküloz vebanın kılık değiştirmiş halidir. Yaptığı yıkım sinsi ve yavaştır. Ama yine de bu yıkımlar insanları büyük, köklü girişimlerde bulunmak üzere sarsmamıştır. Londra'daki Kara Veba hep dehşetle anılmaktadır. Kara Veba bir yıl sürmüş ve 50.000 kişiyi öldürmüştür. Verem Felaketi bu yıl Avrupa'da 1 milyondan fazla kişinin yaşamına son vermiştir; bu durum yalnız bu yıl da değil yüzyıllardır sürmektedir. Zaman ve şiddet açısından tüm felaketlerin felaketi olan bu hastalık sinsidir, devamlıdır ve durmamaktadır."

Britanya İmparatorluğu'nun gücünün zirvesinde olduğu Victoria Dönemi'nde (1837-1901) yaşayanlar için tüberküloz, görünürde itici lezyonlar yaratmadığından romantik ve çekiciydi. Victoria Dönemi insanları, tükürükteki kanla menstruasyon kanı arasında mecazi bir ilişki kuruyor ve böylelikle hastalık ve ölüm, tuhaf bir şekilde erotizm ve doğum ile kaynaştırılıyordu. Tüberküloz kurbanı olan çok sayıda ünlü isim vardır: Baruch Spinoza (1633-1677), Johann Wolfgang Goethe (1749-1832), Friedrich Schiller (1759-1805), Fyodor Dostoyevski (1821-1881), Anton Çehov (1860-1904), Sir Walter Scott (1771-1832),

D. H. Lawrence (1885-1930), Percy Bysshe Shelley (1792-1822), John Keats (1795-1821), Alexander Pope (1688-1744), Samuel Johnson (1709-1784), Jean Antoine Watteau (1684-1721), Niccolo Paganini (1782-1840), Elizabeth Barrett Browning (1806-1861), Igor Stravinski (1882-1971), Robert Louis Stevenson (1850-1894), Edgar Alan Poe (1809-1849), Franz Kafka (1883-1924), Amadeo Modigliani (1884-1920), Frederic Chopin (1810-1849), Henry David Thoreau (1817-1862), George Orwell (1903-1950), Eleanor Roosevelt (1884-1962) ve Vivien Leigh (1913-1967). Keats yirmi bir yaşında öldü; Peder Brontë ve karısı Maria'nın altı çocuğu (Emily ve Charlotte dahil) ve ayrıca Shelley de kırk yaşına gelmeden "hızlı ilerleyen verem"den yaşamlarını kaybetti. Yazar, besteci ve sanatçıların olduğu bu listeye bakan kimi insanlar tüberkülozun dehayı ateşlediğine inanıyordu; Arthur Fishberg şöyle yazmıştı: "Tüberküloz hastası olan özellikle yetenekli genç kişiler yaratıcılıklarını körükleyen muazzam bir entelektüel kapasiteye sahipler. Bu nitelik, özellikle sanatsal yaradılıştaki olanlarda veya kurgu yazım yeteneği olanlarda görülüyor. Sürekli bir asabiyet içindeler, bu durum onlara fiziksel zarar verse de çalışmalarını sürdürüp en iyi eserlerini ortaya koyuyorlar." Ne var ki, tüberkülozun beyin veya yaratıcılık üzerinde gerçekten etkisi olup olmadığı konusunda bilimsel veriler yetersizdir.

Vivien Leigh ve Eleanor Roosevelt'in ölümleri daha az romantik ve daha trajiktir, çünkü her ikisi de hastalık etkini tanımlandıktan sonra ve elde tedavi için ilaçlar varken ölmüşlerdir. Aktris Vivien Leigh 1945'te tüberküloza yakalandı, kısa bir süre hastanede yatarak iyileşti. Hekimi tedaviye devam etmesini ve hastanede kalmasını önerdi ancak o bunu reddetti. 1940'lı ve 1950'li yıllarda tüberküloz tedavisinde artık antibiyotikler kullanılıyor olsa da, Leigh bu tedaviyi de reddetti. Elli dört yaşında tüberkülozdan

öldü. Eleanor Roosevelt on iki yaşındayken aktif tüberküloz geçirdi ve sonra hastalık geriledi. Yaşamının son iki yılında sağlığı bozulmaya başladı ve miliyer tüberküloz oldu (bu isim, akciğerlerdeki küçük tüberküllerin darı* tanelerine benzemesi nedeniyle verilmiştir; hastalık akciğerlerden kan yoluyla tüm vücuda yayılır). Tedavi için çok geçti ve yetmiş beş yaşında yaygın tüberkülozdan öldü.

Tüberküloz nedeni olan bakterilere mikobakteri adı verilir. Bu bakterilerin toprak ve suda serbest yaşayan akrabaları doğadaki azotu bağlar ve organik maddeleri parçalar. Mikobakterilerde koruyucu bir hücre duvarı vardır; bu duvar ender görülen mikolik asit gibi balmumsu yağları ve lipoarabomanan ve arabinogalaktan gibi polisakkartileri içerir. *Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium* akciğer hastalığına neden olan insan patojenleridir. *M. avium* bağışıklık yetmezliği olan kişilerde (örneğin, AIDS hastalarında) fırsatçı enfeksiyonlara neden olur; kilo kaybı, ateş, üşüme-titrete nöbetleri, gece terlemesi, karın ağrısı, ishal ve genel halsizlik gibi belirtiler görülebilir. *M. tuberculosis*'in yakın akrabası olan *M. bovis* sığırlarda görülen bir parazittir; *M. bovis*, ender ve zor olsa da insanları da enfekte edebilir. *M. bovis* oksijen yoğunluğunun düşük olduğu ortamlarda üreyebilir. İnsanları enfekte ettiğinde akciğer hastalığı yapmaz. Aksine, *M. tuberculosis* bol oksijenli ortamda üreyebilir; muhtemelen akciğerlerde fazla miktarda oksijen bulunduğundan akciğer tüberkülozu yapar. Ancak, omurga tüberkülozunda (Pott hastalığı) etken *M. bovis*'tir ve kana karışıp lenf damarları yoluyla omurgaya gelip yerleşmesi sonucu ortaya çıkar. *M. bovis*'in toprak bakterilerinden geliştiği ve insanların *M. bovis* kaynaklı ilk enfeksiyonu süt içmeleri nedeniyle geçirdikleri düşünülmektedir. Diğer taraftan, *M. tuberculosis* insanlara özgüdür ve insandan insana havadaki tükürük ve balgam

* [İng.] Millet darı anlamına gelir. (e.n.)

damlacıkları ile bulaşır. *M. bovis* ve *M. tuberculosis* genetik olarak yüzde 99,5'i aşan bir oranla aynıdır; durum böyleyken neden farklı patojenlik gösterdikleri halen açıklanamamıştır.

Kimilerine göre tüberküloz Amerika Kıtası'na Avrupalı kâşifler ve göçmenler tarafından getirilmiştir, ancak bu iddia doğru değilmiş gibi görünmektedir. MS 700 civarında yaşayan –Kolomb ve tayfaları Amerika'ya ulaşmadan 700 yıldan fazla bir süre önce– sekiz yaşındaki bir İnka oğlan çocuğunun mumyasında Pott hastalığına ilişkin belirgin bulgular elde edilmiş ve omurga lezyonlarında *M. bovis* olması çok olası bakteriler saptanmıştır. Enfeksiyon kaynağı muhtemelen evcilleştirilmiş sığır sürüleri ve yabanıl otçul hayvanlardı. 1999'da araştırmacılar Wyoming'teki Natural Cave Mağarası'na düşerek ölmüş, 17.000 yıl önce yaşamış bir bizonun kemiklerinde *M. bovis* buldular; bu bulgu, tarih öncesi Amerika'da da tüberkülozun var olduğunu ve yeni insan konakları aradığını gösteren bir kanıttı. Yeni Dünya'da şehirleşme, enfekte kişilerin göçü, nüfus yoğunluğunun artması ve kötü hijyen gibi koşulları da beraberinde getirerek tüberkülozun yayılması için uygun ortamı hazırladı. İlk büyük verem salgını 19. yüzyılın başlarında, özellikle Atlantik kıyısındaki şehirlerde görüldü. Mark Caldwell *Son Haçlı Seferi* kitabında salgını şöyle tanımlıyordu: “Kalabalık ve kötü havası, şehri bir tüberküloz potası haline getirdiyse de şehir aynı zamanda yoksulların toplandığı, güç ekonomik koşulların hüküm sürdüğü, pislik ve çirkinliklerin duyulara sürekli saldırdığı bir yerdi.” 1804'te New York'taki tüm ölümlerin dörtte biri vereme bağlıydı; 1812-1821 arasında Boston'da da benzer bir ölüm oranı vardı. Tüberküloz, Amerika Birleşik Devletleri halkının tüm tabakalarını aynı şekilde etkilemedi. 1850'de Baltimore ve New York'taki Afrika kökenli Amerikalılarda ölüm oranı Beyazlara göre daha yüksekti. Baltimore'da on beş yaş

üzerindeki kadınlarda ölüm sayısı erkeklerdekinden iki kat fazlaydı, ancak New York ve Londra'da ise durum tam tersiydi. Bunun nedenleri belli değildir. Tüberküloz sadece bir şehir hastalığı değildi, kırsal bölgelerde de görülüyordu. Buradaki kritik öge toplam nüfus değil, evde yaşayan insan sayısıydı. 18. yüzyıl koloni dönemi Amerika'sında, kasaba veya şehrin büyüklüğünden bağımsız olarak, tipik bir hanede 7-10 kişi yaşıyordu. Böylesi kalabalık ortamlar, hastalığın bulaşmasını kolaylaştırıyordu. Evler yetersiz ısıtıldığından, kışları genellikle kapı ve pencereler sıkı sıkıya kapatılıyor ve bu yüzden bulaşma artıyordu. Bunun yanında, davranış şekilleri de tüberkülozun yayılmasına katkı sağlıyordu: Hastaya bakan kimseler genellikle hastayla aynı yatakta uyuyor ve hekimler veremlilerin yattığı odaların pencerelerinin açılmamasını öneriyorlardı.

Şehirde görülen tüberkülozun yayılmasını kolaylaştıran bir diğer unsur da yetersiz havalandırmaydı. Örneğin, 19. yüzyılda kiralık evlerin çoğu havalandırmaya pek de dikkat edilmeden inşa edilmişti. Amerika Birleşik Devletleri'ne arka arkaya yoksul göçmenler geldikçe (özellikle 1830'lu ve 1840'lı yıllarda) bu berbat evlerde kalabalık şekilde yaşamak zorunda kaldılar. 1800 yılında Boston'daki bir dairede çoğu zaman ortalama sekiz kişi yaşarken 1845'e gelindiğinde bu sayı onun üzerine çıkmıştı. Genel olarak sağlıksız olan yaşam koşullarının yanı sıra kiralık evlerde havalandırmanın olmaması Amerika Birleşik Devletleri'nde tüberküloz insidansının artmasındaki en önemli sebeplerdendi.

New York ve Boston şehir merkezlerinde verem "Yahudi hastalığı" veya "terzi hastalığı" olarak biliniyordu, çünkü veremli genç Yahudi göçmenlerin çoğu giyim endüstrisinde biçki, dikiş ve nakış yaparak hayatlarını kazanıyordu. Tüberküloz, Yahudilere veya giyim endüstrisinde çalışanlara ait bir hastalık olmamakla birlikte, bu gruplar tüberküloz taşıyıcısı olarak damgalanıyordu. 1920'li yıllarda Ameri-

kalıların haklarının ön planda olmasını düşünenler, güçlü ve gürbüz Anglo-Amerikalıların sahip olduğu fiziksel canlılıktan yoksun, bir deri bir kemik kalmış ve gelişmemiş ve şimdi de Atlantik kıyısındaki şehirlere akın eden milyonlarca Yahudi göçmen karşısında kaygı içindeydiler. Yahudilerin tüberküloza çok duyarlı, bu nedenle de hastalıklı Yahudilerin aşağı ırktan oldukları ve üstelik yakında sosyal yardıma ihtiyaç duyacakları ileri sürüldü. Yahudi cemaati liderlerinin topladığı veriler Yahudilerin tüberküloza özellikle yatkın oldukları iddiasını çürüttü. Hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Yahudilerde verem oranları Yahudi olmayanlara göre daha düşük olsa da, bu durum toplumun düşüncesini değiştirmeye yetmiyordu. Aslında tüberküloz, Yahudilerin toplum dışına itilmesini ve onlara eziyet edilmesini haklı çıkarmak için kullanılan bir antisemitizm aracıydı.

1829-1845 yılları arasında Birleşik Devletler'deki cezaevlerinde yatan Beyaz mahkûmların yaklaşık yüzde 10-12'si tüberkülozdan öldü; buna karşılık, bu yıllarda Birleşik Devletler'in doğusundaki şehirlerde tüberkülozdan yıllık ölüm oranı yüzde 0,5'in altındaydı. Günümüzde bile hapis-hanelerde tüberküloz insidansı daha yüksektir. Bu yüksek insidans çeşitli öğelere bağlıdır: Tüberküloz prevalansı, yeni mahkûmlar arasında genel topluma göre daha yüksektir. Çünkü mahkûmlar genellikle sosyoekonomik açıdan alt tabakalardan gelmektedirler. Mahkûmlar birbirlerine yakın yaşadıklarından hastalığın bulaşma olasılığı daha fazladır ve daha yüksek HIV enfeksiyonu insidansı nedeniyle tüberküloz olma riskleri daha yüksektir.

1900'lü yıllarda yoksullarda ölüm oranı daha yüksekti; ölüm, en çok 14-45 yaşları arasında görülüyordu ancak 5-10 yaşları arasında da küçük de olsa bir artış göze çarpıyordu. Tüberküloza son derece duyarlı olan Amerikan Kızılderilileri, toplama kamplarına doldurulmuş ve aslında oralarda ölüme terk edilmişlerdi. 1911-1920 yılları arasın-

da Amerikan Kızılderilileri arasındaki ölümün yüzde 35'i tüberküloza bağlıydı; 1920'de muayene edilen 600.000 Kızılderilin yüzde 36'sında tüberküloz bulundu. 20. yüzyılın başlarına kadar tüberküloz, Sahra altı Afrika'sında pek bilinmiyordu ve Avrupa'dan göçlerin olmadığı veya az olduğu bölgelerde de bulunmuyordu.

Keşif

1865'te, Fransız askeri hekim Jean-Antoine Villemin (1827-1892) tüberkülozu tavşanlara geçirmeyi başardı. Villemin, 33 saat önce ölen bir tüberküloz hastasının akciğer boşluğundan aldığı irini iki sağlıklı tavşanın deri altına enjekte etti. Kontrol grubunu oluşturan başka iki tavşana da bir yanık kabarcığından alınan sıvıyı enjekte etti. Aylar sonra tavşanlar kontrol edildiğinde, irin enjekte edilen tavşanların akciğer ve lenf düğümlerinde tüberküloz bulundu. Villemin tüberkülozun geçişini göstererek hastalığın bulaşıcı olduğunu kanıtlamış olsa da, saygın Fransız Tıp Akademisi huzurunda sunduğu bildirisi alay konusu oldu. Onu en ağır şekilde tenkit eden Hermann Pidoux yoksullarda görülen veremin aşırı çalışma, kötü beslenme, hijyenik olmayan evler ve diğer yoksunluklar gibi sefalet koşullarından ileri geldiğini söyledi. Verem zenginlerde görüldüğündeyse Pidoux bu duruma servetin getirdiği aşırı şımarıklık, tembellik, gevşeklik, fazla yeme, aşırı hırs ve lüks alışkanlıkların neden olduğunu ileri sürdü. Her iki durumda da sonuç, Pidoux'nun sözcükleriyle, "organik tükenme" idi. Tüberkülozun enfeksiyon kaynaklı olması fikrinin böyle körlemesine reddi, 24 Mart 1882'de Alman hekim Robert Koch'un Almanya'nın en saygın bilimsel kuruluşu olan Berlin Fizyoloji Derneği'nin kuşkucu üyelerine verdiği konuşmada tüberküloz mikrobunu bulduğunu söylemesine kadar sürdü. Koch'un bildirisi bulaşma konusundaki tartışmaları

sonlandırmakla kalmadı, aynı zamanda bilimsel üstünlüğün Fransa'dan (ve Louis Pasteur'den) Almanya'ya kaymasına neden oldu. Bu kaymanın birçok nedeninden biri de bilime olan yaklaşımdı. Fransız bilim insanları, sonuçlara akıl yoluyla ulaşmaya ve sınırlı sayıdaki deneyden elde ettiklerini genel ilkeler olarak ilan etmeye eğilimliyken Alman bilim insanları daha sistemliydi, yaklaşımları daha gerçekçiydi ve deneylerini sürekli tekrarlıyorlardı. Ayrıca, Fransa-Prusya Savaşı'nda (1870-1871) Fransızların yenilmesinden sonra, Alman ekonomisi ve bilimi gelişirken Napoléon sonrası Fransa hem zenginliğinde hem de bilimsel görkeminde bir düşüş yaşamıştı.

Robert Koch 1843'te Almanya'nın Harz Dağları bölgesindeki Clausthal'de doğdu, tıp öğrenimini Göttingen Üniversitesi'nde gördükten sonra Berlin'de ünlü patolog Rudolph Virchow ile çalıştı. Fransa-Prusya Savaşı'ndan sonra, küçük bir tarım kasabası olan Wollstein'a yerleşip muayenehane açtı ve aynı zamanda sağlık memurluğu görevini yürüttü. Koyunlarda (ve bazen de insanlarda) görülen şarbon hastalığı Wollstein ve çevresinde bir sorundu. Koch, eşinin yaş gününde hediye ettiği yeni mikroskobuyla koyun leşlerini incelemeye başladı. Kısa sürede (1881'de) çomak şeklinde bir bakteri olan şarbon etkeni mikrobu izole edip tanımlayabildi. Bulgularını 1881'de Londra'da yapılan Uluslararası Tıp Kongresi'nde sundu. Londra'daki toplantıdan döndükten sonra hedefinde tüberküloz etkeni mikrobu bulmak vardı. Bir yıl içinde de bunu başardı. Şöyle yazmıştı: "Çalışmanın amacı ilk önce, vücuda yabancı ve hastalığın olası etkeni olabilecek bir çeşit parazitik formların gösterilmesi olmalıdır... Çalışmada incelenen örnekler patojen bakterilerin incelenmesinde olduğu gibi hazırlanır... Sonra lameller yoğun metilen mavisi çözeltisiyle kaplanır... Lameller alındığında sürüntü lacivert renkte olur ve çok koyu boyanır, ancak Bismarck kahverengi boyasıyla muamele

edildiğinde mavi renk kaybolur ve örnek soluk kahverengi gözüktür. Mikroskop altında hayvan dokusuna ilişkin tüm unsurlar, özellikle hücre çekirdekleri ve bunların parçalanma ürünleri kahverengi, buna karşılık, tüberküloz basilleri güzel bir mavi renkte görülür.”

Koch aynı zamanda bir mikrobun bir hastalığın etkeni olabilmesi için gerekli kriterleri (Koch postülatları adı verilir) dikkatle ve kesin olarak ortaya koydu:

... İnsan ve hayvanlardaki tüm tüberküloz marazlarında tüberkül bakterileri olarak adlandırdığım ve diğer mikroorganizmalardan karakteristik özellikleriyle ayırt edilen hep aynı basiller görülmektedir. Ancak bu tüberküloz marazları ile basiller arasındaki sadece tesadüfi olan ilişkiden yola çıkarak bu iki olgu arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varılmamalıdır. Yine de bu varsayım, basillerin başlangıç halindeki veya ilerleyen tüberkülozda bulunmaları ve hastalık durduğunda kaybolmaları göz önüne alındığında önemsiz sayılmayacak bir olasılık göstermektedir. Tüberkülozun parazitik bir hastalık olduğunu, etkeninin basiller olduğunu ve basillerin gelişip üremeleri sonucu hastalığın oluştuğunu kanıtlamak için basilleri vücuttan izole etmek; organizmada onlara yapışabilecek hastalık ürünlerinden temizlenene kadar arka arkaya üretilip saf kültürlerini elde etmek; bu saf kültürleri hayvanlara aşılayarak, spontan oluşan tüberküloz materyalinin aşılınmasıyla ortaya çıkan hastalıkla aynı marazi durumun yaratılması gerekiyordu.

Koch’un tüberküloz “mikrobu” olan *M. tuberculosis*’i tanımlaması pek kolay olmadı: Renksiz olan mikrop balımsu hücre duvarı nedeniyle zor boyandığından ışık mikroskopunda kolaylıkla görülmez. Mikrobu görünür hale getirmek için ısıtma ve özel bir anilin boya (metilen mavisi) gerekiyordu. Boyama yöntemi daha sonra, 1882’de Koch’un bildirisini dinleyen Paul Ehrlich tarafından daha da geliştirildi. Ehrlich füksin ile boyandıktan sonra asitle

yıkanan bakterilerin aldıkları kırmızı rengi bırakmadıklarını gördü (yani, aside dirençli bakterilerdi). Koch, besin kaynağı olarak pıhtılaşmış serum bulunan test tüplerinde kültürlerini yaparak bakterileri vücut dışında üretme yöntemini de geliştirdi ve bu saf tüberküloz basili kültürlerini kobayları enfekte etmek için kullandı. Sistemli çalışan Alman Koch, Fransız Villemin'in hayali yaklaşımına geçerlilik kazandırmasına karşın onun bulgularını görmezden gelerek onu karanlığa gömmüştür. Bu olayda bilimsel saygınlık, fikri ilk ortaya atana değil, dünyayı bu fikre inandıranına ait olmuştur.

Prusya hükümetinin ve lideri Otto von Bismarck'ın baskısı altında Koch 1890'da, dikkatle yürüttüğü deneylerinden vazgeçti ve tüberküloz basil özütünden tüberkülin dediği (günümüzde Pürifiye Protein Derivesi [PPD] olarak bilinmektedir) koruyucu bir madde elde ettiğini aceleyle bildirdi. Tüberkülin hayvanlara enjekte edildiğinde ateş, kırıklık ve hastalık belirtilerine neden oluyordu. Koch tüberkülinin hayvanları duyarlılaştırdığına ve iyileştirdiğine inanıyordu. Ancak kısa sürede böyle olmadığı anlaşıldı. Aslında tüberkülin iyileştirici olmadığı gibi tehlikeli, hatta bazen ölümcül olabiliyordu. Tüberküloz basilleri vücudu tüberküline karşı duyarlılaştırır, bu yüzden yeterli miktarda tüberkülin, tüberkülozlu bir kişiye enjekte edildiğinde geç tip aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonu oluşturarak kişiyi öldürebilir. Ancak Koch'un tüberkülini, tanı testi olarak pratik bir değer taşıyordu. Günümüzde bile, kişinin önceden tüberkülozla karşılaşmış karşılaşmadığını saptamada en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Birleşik Devletler'de yaşayanların yüzde 15'i tüberkülin-pozitifdir, ancak testin pozitif çıkması aktif hastalık olup olmadığını göstermez. Aslında, *M. tuberculosis* ile karşılaşan insanların ancak yüzde 10'unda aktif hastalık gelişir.

Villemin'in on yıl önce yaptığı gibi, Koch da sığır tüberkülozunun, başta sütle olmak üzere insanlara bulaşp enfek-

siyon yaptığını gösterdi. Enfekte sütün insanlar için hastalık kaynağı olduğunun bilindiği o günlerde tüberkülin deri testi, enfekte hayvanları taramak için kullanılıyordu. Testin pozitif çıktığı inekler itlaf ediliyordu. Bu durum, değerli hayvanların üretim dışında kalması ve birkaç hayvandan fazla tüberkülin-pozitif hayvanı olan çiftçilerin muazzam kayba uğraması demekti. Ancak aslında hayvanların kesilmesine gerek yoktu, çünkü pastörizasyon, sütün bulaştırıcı özelliğini ortadan kaldırıyor, böylesi sütleri içenlere hastalık bulaşmıyordu. Bu hayvan katliamına şiddetle karşı çıkıldı; bazen kırsal bölgelerde pastörizasyon uygulanmayan mandıralarda test yapan veterinerlerin güvenliği için milis kuvvetlerinin korumasına gereksinim duyuldu. Iowa'da 1932'de öfkeli 400 çiftçinin katıldığı "İnek Savaşı"nda veterinerlerin otomobilleri parçalandı ve nihayetinde sıkıyönetim ilan edilmesi gerekti. 1930'lu yılların sonlarında ABD'deki idari bölgelerin yüzde 95'inden fazlasında enfekte sığır kalmadığı ilan edildi ve böylelikle sütle bulaşan tüberküloz tehlikesi azalmaya başladı. Ancak sorun tamamen ortadan kalkmış değildir; Meksika da dahil olmak üzere diğer ülkelerde sığır tüberkülozu varlığını sürdürmektedir.

Hastalık

Charles Dickens, 1879'da yazdığı *Nicholas Nickleby* adlı romanında tüberkülozu şöyle tanımlıyordu:

Kurbanlarını sanki ölüme hazırlayan dehşet bir hastalık var... Dehşet bir hastalık... Bu hastalıkta ruh ve vücut arasındaki mücadele öylesine tedrici, sessiz, ciddi ve sonuçları öyle belli ki, günbegün, dirhem dirhem, fani bölüm harap olup kaybolurken ruh hafifliyor... Ölüm ve hayatın tuhaf bir şekilde birbiri içine girip karıştığı, ölümün hayatın parlaklığına ve rengine, hayatın ise ölümün çorak ve korkunç şekline büründüğü bir hastalık. Tıbbın hiç bir zaman iyileştiremediği, zenginliğin atlatamadığı veya sefaletin

atlatık diye övünemediği; bazen dev adımlarla ilerleyen bazen yavaş, ağır adımlar atan, ancak yavaş veya hızlı olsun, daima mutlak ve kesin bir hastalıktır.

Dickens tüberkülozu tanımlayabiliyordu, ancak başlıca bulaşma şeklinin solunum yoluyla olduğunu bilmiyordu. Akciğer tüberkülozu olanlar hastalığı diğerlerine öksürme, hapşırma ve konuşma sonucu hava yoluyla bulaştırırlar. Bir hapşırma ile yavaşça buharlaşıp havada salınan damlacık çekirdekleri oluşturan bir milyon mikroskopik (yaklaşık 10 μm büyüklüğünde) damlacık ortaya çıkabilir. Damlacık çekirdekleri içine hapsolmuş hafifçe bükülmüş, yaklaşık 2-4 μm uzunlukta ve 0,3 μm genişlikteki tüberküloz basilleri hafif hava akımlarıyla bir yerden diğerine savrulur. Bakteri yüklü damlacıklar kolaylıkla solunum yolundan vücuda girebilir. Tüberküloz basilleri hayli dirençlidir ve kurumamış balgamda 6-8 ay canlı kalabilirler. Enfeksiyonun başlıca bulaşma yolu solunum aracılığıyla. Yeme ve içme ile enfeksiyonun ağız yoluyla bulaşma olasılığı daha azdır, çünkü bakteriler nadiren midenin asitli ortamında hayatta kalmayı başarır. Akciğerlerdeki üzüm salkımına benzer, ince duvarlı hava keseciklerine (alveollere) yalnızca beş bakterinin ulaşması bile enfeksiyona neden olabilir. Birleşik Devletler ve Avrupa'daki hastaların yüzde 80-85'inde ilk enfeksiyon yeri akciğerlerdir.

Hava keseciklerine giren bakteriler makrofajlar tarafından tutulur ve makrofajlar içinde lenf kanallarıyla vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. İlk birkaç haftada duyarlı kişinin (önceden tüberküloz geçirmemiş) dokularında bakteri her 15-24 saatte bir bölünerek yavaş bir şekilde ürer. Başlangıçta hasar veya reaksiyon azdır, ancak mikrobun haftalarca üremesinden sonra ya bakterinin ilk girdiği yerde veya daha uzak bir yerde yangısal bir yanıt ortaya çıkar; yangı şiddetinin artmasıyla bölgeye sıvı (lenf) sızar. Yangı alanına

fibroblast adı verilen, fibrin salgılayan hücreler toplanır ve alanı kuşatıp makrofajların içindeki ve serbest basilleri dışarıda bırakırlar. Böylelikle ortaya çıkan kapsül büyür, normal dokuyu iter ve karakteristik tüberküloz lezyonlarını (yani tüberkülleri) oluşturur. Hastaların yüzde 90'ında hastalık daha fazla ilerlemez, ancak yüzde 10'unda tüberküller açılır ve hava keseciklerini saran küçük kan damarları aşındığında basiller kan dolaşımıyla vücuda yayılır; kanamalar olur, bronşlar tahriş olur, öksürük başlar, balgamda çizgi şeklinde kan görülür, akciğerler sıvıyla dolar ve solunum güçleşir. Bu evrede balgamda aside dirençli *M. tuberculosis* görülebilir. Zarar görmüş akciğer dokusu miktarının artmasıyla, bakterilerin canlı kalabildiği ancak oksijen azlığı ve düşük asidite nedeniyle üreyemedikleri peynirimsi bir kıvam oluşur. Öksürük, beniz sarılığı, kan tükürme, gece terlemeleri ve zorlu solunum hastalığın aktif olduğunu gösterir. Göğüs radyografilerinde akciğerlerde sıvı ve tüberküller görülür; göğsün stetoskopla dinlenmesinde guruldama ve çıtırtı sesleri duyulabilir. Ne yazık ki yangının devamı, akciğer dokusunun erimesine neden olur ve oksijence zengin bu ortam bakteriler için zengin bir üreme ortamı oluşturur; bazı vakalarda mililitrede 10 milyardan fazla bakteri olabilir. (Tüberküloz basillerinin oksijenin bol olduğu akciğerlerin tepe bölümünde gelişmesi, buna karşılık, taze, oksijence zengin havanın veremlileri iyileştireceğine inanılması acı bir ironidir.) Zamanla, yumuşamış ve erimiş akciğer içeriği lezyondan atılarak kan dolaşımına karışır ve böylelikle hastalık vücudun diğer taraflarına yayılır. Tedavi edilmeyen tüberkülozda ölüm oranı yüzde 40-60 olabilir.

Tüberküloz, genellikle fark edilmeden seyreden, kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur; belirtileri soğuk algınlığına benzer ve genellikle akciğer fonksiyonları pek etkilenmez. Vakaların yaklaşık yüzde 90'ında görüldüğü gibi, eğer koruyucu bir bağışık yanıt var ise, tüberküller

kireçlendiğinden (kalsifiye olduğundan) hastalık daha fazla ilerlemez. Latent tüberküloz denilen bu durumdaki bir kişi hastalığı bulaştırmaz. Ancak vakaların yaklaşık yüzde 10'unda latent tüberküloz aktif hale geçer; bu risk ilk enfeksiyondan sonraki iki yıl içinde en yüksek seviyedir ve özellikle AIDS gibi bağışıklık sistemi bozukluğu gösteren kişiler için söz konusudur. Latent tüberküloz olan kişiler enfeksiyonun aktif hale geçmemesi için tedavi edilmelidirler (bkz. s. 174).

Enfeksiyon, makrofajlar içinde olsalar bile bazı tüberküloz bakterilerinin ölmemesi sonucu yine etkinlik kazanır. Tüberkülozda enfeksiyonu hastalıktan ayırmak önemlidir. Bakterilerin solunum yolundan girdiği vakaların büyük bir çoğunluğunda basiller ya makrofajlar tarafından tutulup öldürülür ya da tüberküllere yerleşip yavaşça üremeye devam eder. *M. tuberculosis* hücre dışında da gelişip bölünebilmekle birlikte, yaşamını esas makrofajlar içinde sürdürür. Bakteri balmumsu-lipit yapıdaki hücre duvarının geçirimsiz olması sayesinde makrofajın öldürücü etkisinden korunur. Tüberküloz enfeksiyonu sırasında antikorlar oluşur, ancak basiller makrofajların içinde saklandığından antikorlar hastalığı sınırlayamaz. Özellikle CD4 T yardımcı hücrelerin söz konusu olduğu hücresel bağışıklık, hastalığın durdurulmasında önemlidir. CD4 T hücreleri, *M. tuberculosis*'i öldürmek veya üremesini sınırlamak için makrofajları aktif hale getiren, başta gama interferon ve tümör nekroz faktör olmak üzere sitokinleri salgılar. Lezyon, lenfosit ve makrofaj akınına uğrar ve arı sokmasında görülene benzer bir geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar. Ancak tüberkülozda hücresel bağışıklık iki tarafı keskin bir kılıç gibidir; korunma için gereklidir, ancak doku hasarı ve hastalıkta da rol oynar. CD4 T yardımcı lenfositlerle birlikte CD8 T hücreleri (katil lenfositler) de bağışık yanıtın bir parçasıdır; bu katil hücreler makrofaj-

ları aktif hale getiren interferon gama ve tümör nekroz faktörün yanı sıra perforin adlı bir molekül de salgılayarak makrofaj zarında delikler açar. Tüberküline-benzer ürünler çok sayıda makrofajı öldürüp konak dokusuna zarar veren reaktif oksijen ürünlerinin (hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit) ve proteini parçalayan enzimlerin (proteazların) salınımına neden olur. Canlı kalan tüberküloz basillerinin ürünleri, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ve hücre-aracılı makrofaj tahribini önleyen baskılayıcı T hücrelerini etkinleştirerek bakterilerin diğer dokulara yayılmasına ve yangısal döngü ile doku hasarının yeniden başlamasına sebep olur. Makrofajların bir yandan hücre-öldürücü mekanizmalarını kullanarak tüberküloz basillerinin bir kısmını ortadan kaldırırken diğer yandan korumaları gereken akciğer dokusuna zarar vermeleri ironiktir.

Korunmanın Başlangıcı

Tüberküloz kemirici bir hastalıktır; beniz solukluğu, öksürük, kan tükürme, halsizlik ve aşırı zayıflama gibi birçok klasik belirti hastalığın ilerlemiş olduğunu gösterir. Bugün korunmadan ve tüberküloz tedavisinden anladığımız, tanı koymak ve “mikrobun” vücut içinde ve dışında yayılımını sınırlandırmaktır.

1890’da Koch tarafından bulunan tüberkülinin tedavide kullanılamayacağı anlaşılmıştır; ancak tüberkülozun kontrolünde tanı için altın standarttır. Tüberkülin testinde önkolun derisi altına bir miktar tüberkülin (veya PPD) enjekte edilir; eğer kişi önceden tüberkülozla karşılaşmışsa 48-72 saat sonra enjeksiyon yerinde yangısal bir alan ortaya çıkar. Buradaki kızarıklık yedi gün kadar sürebilir. Pozitif deri testi aktif tüberkülozu göstermez, sadece kişinin önceden tüberkülozla karşılaştığının göstergesidir. Diğer bir

tanı yöntemi de ilk kez Koch tarafından ortaya konulmuştur: Laboratuvarda bakteri kültürü üretilir ve tüberküloz basillerini görmek için boyanır. 1895'te Wilhelm Roentgen (1845-1923) X-ışınlarını keşfetti. X-ışını fotoğrafisi veya radyografi, hastalığın neden olduğu tüberkül lezyonlarını, belirtiler ortaya çıkmadan çok önce görünür kıldığından hastalığın tedavisi çok daha erken bir evrede yapılabilir. Ancak radyografi, 1920'li yıllara kadar güvenilir bir tanı aracı değildi; o zaman bile tüberküloz tedavisi tatmin edici olmaktan çok uzaktı.

Fransız hekim René Laennec tanıda kullanılan diğer bir araç olan stetoskopu 1816'da icat etti. Laennec'ten, fazla kilolu bir kadını muayene etmesi istenmişti. Kadının göğsüne vurmakla akciğerlerinde sıvı olup olmadığını anlayamayacağının farkına varan Laennec, çocukluğunda tahta bir silindirin ucuna kulağını yapıştırıp diğer ucunu bir iğneyle çizdiğinde çıkan sesi nasıl duyduğunu hatırladı. Hemen not defterinden bir sayfa kopararak sıkıca yuvarladı ve kadının göğsüne dayayıp dinledi.

Kadının kalp ve akciğer seslerini gayet net duyunca çok şaşırdı. Birkaç denemeden sonra ilk stetoskopu geliştirdi. Bu, içi boş, 30 cm'lik tahta bir tüptü. Laennec'in stetoskopu sürekli geliştirilmiş olsa da, stetoskop halen hekimlere akciğerlerdeki durumun akustik bir resmini verir. Ancak stetoskop, anormal akciğer seslerinin nedeni olan özgül etkeni ortaya koyamaz. Laennec, klinik deneyimlerine dayanarak verem, skrofula ve miliyer tüberkülozun aynı hastalığın değişik şekilleri olduğunu ileri sürdü, ancak bu fikri, her özel klinik tablonun ayrı bir etken tarafından oluşturulduğuna inanan Alman bilim insanları tarafından reddedildi. Villemin'in tüberkülozu tavşan ve kobaylara bulaştırmasından sonra Laennec'nin haklı olduğu anlaşıldı. Tüm yaşamını tüberküloz araştırmasına adan Laennec 1826'da öldü.

Tüberküloza “Yakalanma”

Antibiyotiklerin olmadığı ve halk sağlığı için önlemlerin alınmadığı 1940’larda epidemik tüberkülozda ölüm insidansı azalmaya başladı. Peki ama neden? Bu durumu bazıları mikobakterilerin daha az virülan suşlarının ortaya çıkmasına, bazılarıysa toplumdaki direncin artmasına bağlıyordu. Kimileriye, enfekte kişilerin sanatoryumlarda izole edilmeleri ve kamusal alanlarda tükürmenin yasaklanması gibi halk sağlığı önlemlerinin tüberkülozu azalttığını ileri sürüyordu. Daha temiz şehirler, tüberkülozlu ineklerin itlafı, sütün pastörize edilmesi ve el yıkama gibi daha yüksek standarttaki hijyenik uygulamalar bulaşmayı azalttı; daha iyi beslenme ve daha iyi yaşama koşulları da yardımcı öğelerdi. Yakın zamanlı bir matematiksel model, tüm bu öğelerin etkili olduğunu ancak tüberkülozdaki azalmanın asıl nedeninin bu epideminin doğal seyrine bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Blower ve arkadaşları Avrupa’da 17. ve 18. yüzyıla kadar (Amerika’da biraz daha geç) büyük tüberküloz epidemilerinin görülmediğini hesap etmişlerdir. Bunun sebebi o dönemde Avrupa nüfusunun etkin bulaşmaya sebep olacak denli yüksek olmamasıdır. Ancak şehirleşme, nüfus yoğunluğu, endüstrileşme, yaygın sefalet ve kötü beslenme sonucu nüfus epidemik bulaşma eşiğini aştı. Blower ve arkadaşları, hastalığın tek bir enfekte kaynaktan on kişiye kadar bulaşabildiğini tahmin etmektedirler. Epidemi hızlı seyrettiğinde hastalık daha çok gençlerde görülüyor, yerine oturduğunda ise hastalık daha yaşlılara kayıyordu; bu, reaktivasyonun bir sonucuydu. Bu modele göre, salgınlar 100-200 yıllık uzun sürelerle yayılmakta ve sonlanmaları en az 30 yılı bulmaktadır. Bu dinamiklerin yavaş seyretmesinin nedeni, “latent ancak bulaştırıcı olmayan kişilerin sayılarının giderek artarak geniş bir havuz oluşturmalarıdır. Ancak bu kişilerin bazıları sonradan hastalanırlar (ve bulaştırıcı

olurlar).” 1985’ten önce Birleşik Devletler’de en yüksek tüberküloz oranı 45-64 yaş arasındaki kişilerde görülüyordu. Bu durum, yerine oturmuş bir epideminin özelliğidir ve reaktivasyon sonucu enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, 1985’ten sonra tüberküloz insidansı artmıştır ve enfeksiyon çoğunlukla daha genç yaş grubunda görülmektedir (*Kamelyalı Kadın*, *La Bohème* ve *La Traviata*’nın kadın kahramanlarında olduğu gibi). Bu yaş dağılımı, enfeksiyonun hızla ilerlediği vakaların başı çektiği epideminin erken evresi için karakteristiktir ve HIV enfeksiyonu, artan sefalet, kontrol programlarının olmaması ve tüberkülozun bulunduğu ülkelerden göçlerin artması gibi ögelere bağlıdır. Bu yeni epidemi –yeni bulaşmalar nedeniyle– yerine oturmuş epidemiye eklenir. Tüberküloz bulaşmasına ilişkin bu modelde iki olay beklenir: Daha gençler arasında yeni vakalar artacaktır ve birincil enfeksiyon (yeni bulaşmalar sonucu) oranı artacaktır. Sürveyans verileri bu beklentileri doğrulamaktadır. Bu model, bizlere önemli bir uyarıda da bulunmaktadır: Eğer kontrol girişimleri sadece yeni enfeksiyonlara yöneltilecek olursa (ve reaktivasyon veya yavaş seyreden vakalar ihmal edilirse), tüberkülozu ortadan kaldırmak için onlarca yılın geçmesi gerekecektir.

Veremin Kontrolü

Kimilerine göre tüberküloz, Tanrı’nın hem zenginlere hem de yoksullara gönderdiği ve insanın elini kolunu bağlayan bir hastalıktı. Bin yılı aşkın bir süre önce Hippokrates verem için hava değişikliği önermişti ve bu “temiz hava ve güneş” fikri 20. yüzyıla kadar taşındı. Enfeksiyonlarının kalabalık ve kirli şehirlerdeki kötü havaya bağlı olduğuna inanan birçok veremli, kurtuluşu daha sıcak veya ılıman iklimlerde aradı. Hastalar, ABD’de batıdaki güneşli güney eyaletlerine (Arizona, California’nın güneyi, New Mexico

ve Texas), Avrupa'da Akdeniz kıyılarına veya Güney Afrika'ya gittiler. Tüberküloz hastaları için, yavaş tempolu ve temiz hava alabilecekleri, özellikle yolcu gemileriyle yapılacak deniz seyahatleri de öneriliyordu. Havanın berrak ve serin olduğu yüksek rakımlı yerlerde yaşamının yararlı olacağı düşünüldüğünden sağlıklarına kavuşmak isteyenler Colorado'da topluluklar kurdu. Bunlardan bazıları iyileşti, bazıları ise iyileşmedi; yer değişikliği tüberkülozu tedavi edemedi. Tüberkülozun çevreye bağlı bir hastalık olmayıp güneş veya temiz hava ile tedavi edilemeyeceğine ilişkin açık kanıt bulunmasına karşın, bu düşünce hâlâ yaygın kabul görmektedir.

1940'tan önce ve tüberküloza ancak geç evrede tanı konulduğu zamanlarda, tedavinin başlıca amacı belirtileri ortadan kaldırmaktı. Geçici ilgi uyandıran birçok tuhaf tedavi ortaya çıkıyordu, ancak bunların büyük bir kısmı yarar sağlamadı. Tüberküloz tedavisinde ilk zamanlar ağızdan veya burun spreyi olarak uygulanan katran ruhu, karbolik asit, altın, iyodoform, arsenik ve nane ruhu kullanılıyordu. Bazı hekimler sülfür gazıyla lavman yapılmasını veya papaya suyu içilmesini öneriyordu. Bunların hiçbirisi tüberküloza çare olmadı. 19. yüzyılın sonlarında akciğerleri "dinlendirmek" için cerrahi yöntemler kullanılmaya başlandı; birkaç kaburganın çıkartılmasını ve göğüs boşluğunun küçültülmesini gerektiren pnömotoraks veya akciğerlerin büzüşmesi (atelektazi) bu yöntemlerdendi. Bazı vakalarda akciğer rezeksiyonu yapılıyor yani enfekte akciğer dokusu çıkartılıyordu. Bu yöntemler hastalığın tedavisinde başarısız olmasına karşın, 1940'lı yıllara kadar kullanıldı.

1800'lü yıllarda hem Avrupa hem de Kuzey Amerika'da tüberküloz hastalarını açık hava hastaneleri olan sanatoryumlarda tedaviye başlandı ("sana" Latince de sağlık, iyileşmek anlamlarına gelir). Sanatoryum hayatı, hastanın havasız ve aşırı sıcak ev ve işyeri ortamına karşı bir önlem-

di. Hava koşulları nasıl olursa olsun, hastalar açık havada tedavi görüyorlardı. Sıcak yaz günlerinde ve kışın dondurucu havalarda hastalar, pencerelerin sonuna kadar açıldığı ortamlarda ya da balkonlarda tedavi ediliyorlardı. Battaniyeye sarınmak bile önemli bir törene dönüşmüştü. Öç alır gibi taze hava solunuyordu. Sanatoryumların tedavi için vazgeçilmez oldukları kabul ediliyor, burada hastalar güneş, temiz hava ve sessizlikten faydalananıyor, istirahat ediyor ve iyi besleniyordu, ancak o zamanlar bulunmadıklarından antitüberküloz ilaçlar verilemiyordu. Lüks bir sanatoryumdaki yaşam (Davos, İsviçre) Thomas Mann'ın *Büyük Dağ* romanında ölümsüzleştirilmiştir; Birleşik Devletler'deki en meşhur sanatoryumlardan biri ise Edward Livingstone Trudeau'nun New York'ta, Adirondack Dağları'ndaki Saranac Lake'te kurduğu Trudeau Enstitüsü'dür. Sekiz yıl önce ölen veremli erkek kardeşine bakmış olan Trudeau 1873'te tüberküloza yakalandı. Ateş ve halsizlikten mustarip Trudeau kanlı balgam çıkarmaya başladı. Sonunun yakın olduğuna inanan Trudeau Adirondack Dağları'na çekilip dağlara tırmandı, avlandı, balık tuttu, yüzdü ve ölümünü bekledi. Ancak açık havadaki bu yaşantısı sayesinde birkaç ay içinde kilo aldı, enerjisine kavuştu ve ateşi de düştü. Trudeau Avrupa'daki bir sanatoryumun sağladığı yararlarla ilişkin bir yazı okuduktan sonra 1882'de bağışlarla topladığı paraya kendi parasını da katarak Saranac Lake'te Birleşik Devletler'deki ilk sanatoryumu kurdu. Saranac Lake şehrinin tek iş alanı sanatoryum oldu.

Sanatoryum girişimleri kısa sürede büyük bir ivme kazandı. 1900 yılında Birleşik Devletler'de toplam yatak sayısı 445 olan 34 sanatoryum varken yirmi beş yıl sonra bu sayı 356'ya, toplam yatak sayısı ise 73.338'e ulaştı. Ancak sanatoryumlar tüberkülozu tedavi edemedi. Kemoterapi öncesi devirde (1938-1945) sanatoryum hastaları arasında ölüm oranı, ilerlemiş tüberkülozlularda yüzde 69 ve

minimal hastalığı olanlarda yüzde 13'tü; bu değerler, genel nüfusta görülen ölüm oranlarıyla hemen hemen aynıydı. Sanatoryumların dikkate değer yönüyle, hastalığı bulaştırabilecek kişilerin izole edilmeleri ve hekimlerin tam anlamıyla hastalarını kontrol altında tutabilmeleriydi.

Koch'un tüberküloz basilini bulmasından kısa süre sonra, önce Avrupa'da, sonra Kuzey Amerika'da tüberküloza karşı kampanyalar başladı. 1889-1890 döneminde New York Halk Sağlığı Dairesi'nden Hermann Biggs, veremin yayılmasının nasıl durdurulacağı konusunda bilgi veren eğitici bir broşür yayınladı. Broşürde şunlar yazılıydı:

1. Gazete ve el ilanları aracılığıyla tüberkülozun tehlikelerine, tedavi olanaklarına ve önlenmesi için alınacak önlemlere dikkati çekecek bir eğitim kampanyasının yapılması.

2. Tüm kamu kurumları tarafından tüberkülozun zorunlu ihbarı.

3. Balgamın ortadan kaldırılması ve dezenfeksiyon düzenlemelerinin yapılması gibi sağlık kurallarının uygulanması için müfettişlerin hasta evlerini ziyaret etmeleri.

4. Akciğer tüberkülozu olan hastaların hastanelerde ayrı koğuşlarda tutulmaları.

5. Yalnız tüberküloz hastalarının tedavi göreceği özel verem hastanelerinin kurulması.

6. Balgamın bakteri yönünden incelenmesi için gerekli laboratuvar gereçlerinin sağlanması.

Biggs, "sefahat düşkünlükleri ve berbat alışkanlıkları" toplum sağlığını tehdit eden tüberküloz hastalarının, gönüllü olsunlar ya da olmasınlar kapatılacağı Riverside Hastanesi'ni kurdu. Burası hastaneden çok bir hapisaneydi; bu yaklaşım birçok yönden, geçmişte lepra (cüzam) hastaları için kurulan lepra kolonilerini ve hastanelerini anımsatıyor-

du. Biggs, halk sağlığının korunmasının kişisel özgürlüklerden daha önemli olduğunu düşünüyordu. Sağlık polisi şefiydi. Halk sağlığı konusunda böyle bir tutum, büyük oranda Darwin'in evrim teorisinin yanlış yorumlanmasından kaynaklanıyordu: Tüberküloz artık romantik bir hastalık değil, ahlaksızlığın bir işaretiydi ve uygunsuz kişilerin budanıp atılması insanlığın yararına olacaktı. Halk sağlığı yetkilileri düşünce-sizce hastalığı çevreye, yani kişilerin kendi seçimleri olan nerede ve nasıl yaşandığına bağlıyorlardı. Eğer pislik içinde yaşamayı seçmişseniz, hırsınız yoksa veya çalışmayıp kiralık evden çıkamayacak kadar tembelseniz veya açık havada ve güneşte yürüyüp canlanacağınız yerde tembellik yapıp ateşin başında uyuklarsanız, tüberkülozu davet etmiş oluyordunuz. Ne olursa olsun, enfekte kişilerin toplumdaki diğer bireyleri enfekte etmeleri önlenmeliydi. Bir zamanlar romantikleştirilip güzel olduğu düşünölen ve esin kaynağı olarak kabul edilen tüberküloz, artık genetik bir bozukluk olarak görölmeye başlamıştı. Kimilerine göre tüberküloza teslimiyet kişinin genlerinde vardı.

1900'lü yılların başlarında Birleşik Devletler, "Vereme Karşı Savaş" ilan etti. Tüberküloza karşı büyük kampanyalar düzenlendi; bunlardan en önemlisi, sonradan Amerikan Akciğer Derneği olan Ulusal Tüberküloz Vakfı'nın çıkardığı özel Noel pullarıdır. İlk tüberküloz kampanyaları, hastalık için kapitalizmi suçluyordu, çünkü tüberküloz fabrika işçileriyle dolu kalabalık şehirlerde görölüyordu. Başka zamanlarda da, tüberküloz kurbanları yoksulluk içinde yaşamayı "seçmekle" itham ediliyordu; tüberkülozluların tembel, hırsan yoksun ve bayağı insanlar oldukları öne sürölüyordu. Tüberkülozun kökünün kazınmasına yönelik tüm hareketin, hastalığa karşı hiçbir etkinlik gösteremeden doğup, gelişip, sona ermesi ironik bir durumdur. 1915'te doruğa ulaşan "Vereme Karşı Savaş" hareketinin getirdiği en büyük yarar; eğitim, hastalığın getirdiği utancın ortadan

kalkması, tüberkülozun ruhani ve romantik bir güç olarak görülmemesi, bulaşmanın daha iyi anlaşılması, kiralık evlerin temizlenmesine başlanması ve tıbbi tanı ve bakımda gelişmelerin sağlanmasıdır.

Kurtarıcı Olarak Antibiyotikler

1940'lı yıllardan önce tüberkülozu tedavi edecek hiçbir ilaç yoktu. 1930'da, bir toprak mikrobiyoloğu olan ve Birleşik Devletler'e Rusya'dan göç edip New Jersey'deki Rutgers Tarım Koleji'nde çalışan Selman Waksman enfeksiyon kökenli hastalıkların kontrolünde kullanılabilecek toprak mikroplarını saptamak için sistematik bir çalışmaya başladı. Waksman'ın antibiyotik araştırma programının temeli, önceden (1928) Alexander Fleming'in yapmış olduğu gözlemlere dayanıyordu. 1940'a gelindiğinde, Waksman ve lisansüstü öğrencileri, toprak mikroplarını üretme ve bunları antibiyotik özellikleri açısından tarama yöntemlerini geliştirmişlerdi. Kısa bir süre sonra Waksman'ın lisansüstü öğrencisi Albert Schatz, toprak yiyen hasta bir tavuğun boğazından izole ettiği *Streptomyces griseus* adlı bir küfün (önceden Waksman tarafından toprak örneklerinde tanımlanmıştı) tüberküloz bakterilerinin antagonisti* olduğunu ve bakterilerin hem toprak hem de lağım suyunda yaşamalarını sınırladığını keşfetti. Schatz büyük miktarlarda *Streptomyces* üretme yöntemleri geliştirdi ve 1943'te tüberküloz bakterilerini önleyici madde olan streptomisini kültürlerden izole etti. Schatz'ın çalışması doktora tezinin bir parçasıydı; 1944'te Schatz ve Waksman bulgularını yayınladılar. Streptomisin tüberküloz basillerinin üremesini hem vücutta hem de deney tüpünde önlüyordu. Streptomisin, 1945'te tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlandı ve

* Bir ilacın, hormonun veya nörotransmitterin etkisine zıt etki yapan herhangi bir madde. (e.n.)

1947’de artık büyük miktarlarda üretiliyordu. Waksman, bu buluş için 1952’de Nobel Ödülü’nü aldı; Schatz ödüle dahil edilmedi. Daha sonra streptomisinin nasıl etki ettiği bulundu: Basilin balmumsu olan hücre duvarı sentezini önüyor, böylelikle tüberküloz basillerini çıplaklaştırıp onları makrofajların öldürücü hücumlarına karşı korumasız bırakıyordu.

Ne yazık ki tüberküloza karşı antibiyotik temelli zafer kısa sürdü. Kısa sürede streptomisine dirençli tüberküloz basillerine ait işaretler ortaya çıkmaya başladı. 1949’da streptomisin tedavisine *para*-amino salisilik asit (PAS) ve 1952’de, ilk kez 1912’de kömür katranından sentezlenen izoniazid eklendi ve bu üçlü tedavi, ilaca dirençli tüberküloz tedavisinin başlıca dayanağı oldu. İzoniazid, *M. tuberculosis*’in balmumsu hücre duvarının başlıca maddesi olan mikolik asitlerin sentezini de önler. Streptomisin ve diğer ilaçlar, tüberkülozu ortadan kaldıramadı, ancak sanatoryumların devre dışı kalmasında etkin rol oynadılar. 1954’te Trudeau Enstitüsü kapandı ve 1960’lı yıllarda hemen hemen tüm sanatoryumlar ortadan kalktı.

1963 yılında, tüberküloz basilinde RNA sentezini engelleyen rifampin (başka bir *Streptomyces* türü olan *S. mediterranei*’den elde edilir) tedavide kullanılmaya başlandı. İlaça karşı direnci en aza indirebilmek için hastalar “çoklu ilaç tedavisi” adı verilen bir ilaç kokteyliyle tedavi edilirler. İzoniazid ile latent tüberkülozu olan hastalar 6 ay, aynı zamanda HIV-enfekte olan hastalar ise 9 ay süreyle tedavi görürler. Başka bir seçenek olarak, izoniazid ile rifampin birlikte uygulandığında tedavi süresi 4 aya düşer; HIV enfeksiyonu da bulunan hastalar için rifampin ve pirazinamid ile 2 aylık bir tedavi gerekmektedir. Aktif tüberküloz olan hastalara 9 ay süreyle izoniazid ve rifampin verilir; rifampin kullanılmadığı takdirde tedavi en az 18 ay sürmelidir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan tedavi rejimi; izoniazid, rifampin ve pirazinamidin 8 hafta süre-

le her gün verilmesi, sonrasında izoniazid ve rifampinin haftada bir, iki veya üç kez olmak üzere 16 hafta süreyle uygulanmasıdır. İzoniazid ve rifampin uygulanan hastaların yüzde 85'inden çoğunda tedavinin başlamasını izleyen 2 ay içinde balgam kültürleri negatifleşir. 6-9 aylık izoniazid tedavisiyle tüberküloz prevalansı, HIV ile enfekte kişilerde; tüberkülin testi pozitif olanlarda yaklaşık yüzde 60 ve deri testine bakılmaksızın ilaç uygulananlarda yaklaşık yüzde 40 oranında azalır. Ne yazık ki bu ucuz tedavi yöntemi Afrika'da çok az kullanılabilmıştır.

Tüberküloz için etkili kemoterapinin başlamasından elli yıldan fazla süre geçmiş olmasına karşın tüberkülozu yenmek mümkün olamamıştır. Çoklu ilaç direnci gösteren *M. tuberculosis* suşlarının ortaya çıkması ve bu suşlarla oluşan hastalığın çoğu kez ölümcül olması büyük kaygı yaratmıştır. Güney Afrika'nın bazı bölgelerinde çoklu ilaç direnci gösteren tüberküloz, hastaların yüzde 2'sinden çoğunda görülmektedir. Birleşik Devletler'de ise birincil tüberküloz vakalarının yüzde 0,9'u çoklu ilaç direnci göstermektedir. Çoklu ilaç direnci gösteren suşlara, tedaviye başlayıp birkaç hafta sonra tedaviyi kesen ve böylelikle çok sayıda mutant bakterinin canlı kalmasına neden olan hastalarda rastlanır. Bu mutantlar ilaçları alt edip direnç kazanır. 1980'li yılların sonlarına doğru çok sayıda tüberküloz hastasının tedaviyi tamamlamadığı ortaya çıkmıştır. Bu sorunu gidermek amacıyla, Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (CDC) tarafından, hastaların her ilacı yuttuklarından emin olmak için eğitilmiş bir sağlıkçının tüm hastalarda tedaviyi doğrudan gözlemesi (Direct Observation of Therapy=DOT) önerildi. Ancak tedavinin doğrudan gözlenmesi; eğitilmiş personel, altyapı ve para gerektirdiğinden kolay değildir. Tüberküloz hastalarının dörtte birine bulaştırıcı olmalarından önce tanı konamamakta ve tedaviye başlayanların birçoğu da tedaviyi sürdürmemektedir.

İkizler üzerinde yapılan çalışmalar tüberküloza duyarlılığın genetik bir temeli olduğunu göstermiş olsa da şimdiye dek majör tüberküloz duyarlılık geni bulunmamıştır. HIV-enfekte kişilerde tüberküloz duyarlılığı çarpıcı bir artış gösterir. AIDS'in yayılması tüberküloz vakalarının yeniden artmasıyla paralellik göstermiştir. Standart tüberküloz tedavi rejimine bağlı kalan HIV-enfekte kişilerde tedavinin başarısız olması veya hastalığın yineleme riskinde bir artış söz konusu değildir. Ancak, HIV tedavisinde proteaz inhibitörleri ve revers transkriptaz inhibitörlerinin kullanılması, HIV-enfekte kişilerde tüberküloz tedavisini zorlaştırmıştır. Bu ilaçların rifampin ile birlikte uygulanması, antiviral ilaçların düzeylerini düşürebilir ve rifampinin toksik düzeylere çıkmasına neden olabilir. Rifampin yerine daha az yan etkisi olan rifabutin, bazı antiviral ilaçlarla birlikte kullanılabilirse de bazılarıyla kullanılması mümkün değildir.

Tüberküloza Karşı Bir Aşı

Tüberküloza karşı neden hiç aşı yoktur? Aslında vardır. 1920'li yıllarda Fransız bakteriyologlar Albert Calmette (1863-1933) ve Camille Gurin (1872-1961), 1882'de Louis Pasteur tarafından ilk kez kullanılan bir tekniği uygulayarak sığır tüberküloz bakterisini (*M. bovis*) zayıflattılar (virlansını azalttılar). Bakterileri sığır safrası içeren çoğaltıcı bir besiyerinde on üç yıl boyunca 231 kez tekrar tekrar üreterek bakteri suşunu zayıflattılar. Hastalık oluşturmayan, ancak bağışıklık kazandıran ve insan tberklozuyla çapraz reaksiyon gösteren bu basil, BCG (bacillus Calmette-Gurin) aşısı olarak adlandırıldı. Aşı ilk kez 1930'da Almanya'nın Lübeck şehrinde 249 bebek üzerinde denendiğinde bebeklerden 76'sı öldü. lmlerin nedeni BCG'nin kendisi değil, aynı etüvde birlikte tutulduğu canlı, virülan *M. tuberculosis* ile kontamine olmasıydı. Ancak bu

kazanın olumlu bir etkisi de oldu: Tüberküloz ilaçlarının araştırılmasını teşvik etti.

BCG enjeksiyonu hafif bir enfeksiyon oluşturur, bağışıklık kazandırır ve hiçbir zaman virülen enfeksiyona neden olmaz. Aşılanan çocuklarda ölüm oranını yüzde 90 azaltmıştır. Ancak aşının tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde genç erişkinlerde en sık görülen akciğer tüberkülozuna etkisi çok azdır. Ayrıca, aşının koruma süresini uzatmak için yapılan güçlendirici ek aşı başarılı olmamıştır. Bu durumun nedeni bilinmemektedir, ancak toprak mikobakterileriyle temasa bağlı oluşan zayıf bağışıklık veya önceden yapılan BCG aşısının BCG'nin üremesini ve dolayısıyla güçlendirici etkisini önlemesi ve daha virülen *M. tuberculosis* suşlarına az etki göstermesi olabilir. 1950'den beri BCG aşısı yapılan ülkelerde tüberküloza bağlı ölümler azalmış olmakla birlikte, BCG kullanılmayan ülkelerde de ölüm oranında belirgin bir azalma olmuştur. Birleşik Devletler'de birçok kişi canlı aşıdan çekinmektedir. BCG ile aşılanma tüberkülin deri testinin pozitif sonuç vermesine neden olduğundan tanı amaçlı bu test, aşı yapılanlarda kullanılamaz. Ayrıca, BCG aşısının enfekte kişilere bir yararı yoktur.

Sonuçlar

Tüberküloz, tedavi edilebilir bir enfeksiyon hastalığından kaynaklı ölümlerin başlıca sebebidir. Kaynakları kısıtlı, özellikle de HIV'in vurduğu pek çok ülkede tüberküloz artmakta ve saniyede bir kişi enfekte olmaktadır. Ölüm oranı düşük (yüzde 0,01'den az) olmakla birlikte, on yıl içinde 30 milyon kişinin tüberkülozdan öleceği düşünülmektedir. Ancak, Birleşik Devletler'de tüberküloz büyük oranda unutulmuş bir hastalıktır ve toplum bilincinde yerini kanser, AIDS ve kardiyovasküler hastalıklar almıştır. Tüberküloz, halen ölümlere neden olmaktadır ve ilaca dirençli olmaları nedeniyle yeni suşlar daha tehlikelidir.

Günümüzde tüm dünyadaki insanların üçte birinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. 2004 yılında tüm dünyada 89 milyon yeni vaka ve 400.000'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 1,7 milyon ölüm bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık 3,9 milyonu, hastalığın en bulaşıcı şekli olan balgam-pozitif vakalardır. Tüberküloz hastalarının çoğunluğu Asya'nın en kalabalık ülkelerinde yaşamaktadır; yeni vakaların yarısı Bangladeş, Çin, Hindistan, Endonezya ve Pakistan'da ortaya çıkmaktadır.

Dünyada hastalık dört epidemiyolojik modele ayrılabilir. HIV oranının düşük olduğu gelişmekte olan ülkelere tüberküloz enfeksiyonu kontrol programlarına iyi yanıt vermektedir. Endüstrileşmiş ülkelere tüberküloz daha çok göçlerle ilişkilendirilmektedir; Doğu Avrupa'nın bazı yerlerinde çoklu ilaca dirençli tüberküloz sayısının yüksek olması, ekonomik gerileme ve standardın altında sağlık hizmetleri hastalığın kontrolünü güçleştirmektedir. Başlıca sorun, Sahra altı Afrika'sındadır. Afrika'da tüberküloz, HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi ve HIV ile enfekte hastalarda başlıca ölüm nedenidir. Afrika'daki tüberküloz hastalarında HIV prevalansı yüzde 38'dir; HIV prevalansının en yüksek olduğu ülkelere tüberküloz vakalarının yüzde 75'inden çoğu HIV'e bağlıdır. İmmünosupresyon (bağışıklığın baskılanması) derinleştikçe tüberküloz insidansı da arttığından, tüberküloz oranı HIV-pozitif Afrikalılarda HIV-negatif olanlara göre 8,3 kat fazladır. Erişkin HIV prevalansının yüzde 20'den fazla olduğu altı güney Afrika ülkesinde yıllık tüberküloz oranları, 100.000 kişide 460-720 arasındadır. Buna karşılık, Birleşik Devletler'de bu oran 100.000 kişide 5'tir. Erken tanı ve ölüm nedenleriyle Afrika'da görülen HIV enfeksiyonunun, hastalığın bulaşmasında çok az etkili olduğu düşünülürken tüberküloz ve tüberküloza bağlı ölüm insidansını büyük oranda artırması ironik bir durumdur.

Tüm dünyada tüberküloz kontrolü, Dünya Sağlık Örgütü tarafından ortaya konulan DOT stratejisine dayanır. Bulaşma oranlarını azaltmak için balgam-pozitif tüberküloz olan kişilere hızla tanı konması ve bu kişilerin etkin bir biçimde tedavi edilmesi gerekir. Ancak Afrika'da bu strateji etkili olmayabilir, çünkü titizlikle uygulanan bir program bile HIV oranları yükseldikçe tüberküloz duyarlılık oranlarının yükselmesini engelleyemez. Kontrolü daha da zorlaştıran bir durum da HIV'e bağlı tüberkülozun daha çok, balgam-negatif, akciğer dışı veya yaygın tipte görülmesidir. Balgam-negatif hastalığa daha fazla öncelik tanınması, tüberküloz tedavisine daha erken başlanması, hastaların uygun şekilde izlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi durumunda hastalık daha iyi kontrol edilebilir.

Birleşik Devletler'de 1984'ten beri AIDS için en büyük risk grubunu oluşturan 25-44 yaş arası erkekler arasında tüberküloz vakalarında büyük bir artış gözlenmektedir. Tüberküloz 1992'de zirve yaptıktan sonra sürekli bir düşüşe geçmiştir. Birleşik Devletler'de 2005 yılında 14.093 vaka saptanmıştır. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (CDC) istatistiklerine göre, tüberküloz vakalarının yüzde 62'si Afrika kökenli Amerikalı, Hispanik ve Asyalıdır. Bu vakaların yüzde 40'ı 35 yaşın altındaydı; buna karşılık, Beyazlarda tüberküloz daha çok yaşlılarda, özellikle de bakım evlerinde kalanlarda görülmektedir. ABD'deki vakaların yüzde 20'sini kaynakları kıt ülkelerden gelen yabancılar oluşturmaktadır.

Tüberkülozu etkin bir şekilde kontrol edebilmek için ne gibi önlemler alınabilir? DOT dünyanın bazı yerlerinde çoklu ilaca dirençli tüberkülozu frenleyip azaltmasına karşın standart tedavi rejimleri ve doğrudan gözlem Afrika'daki hastalığı frenlemek için yetersiz kalmaktadır. Afrika'da; daha kapsamlı sürveyans, ilaç duyarlılığının daha iyi incelenmesi, hazırlanan kombine ilaç tabletlerinin

uygulanması, sağlık çalışanı sayısının artırılması ve HIV bulunması durumunda çoklu ilaç direnci gösteren tüberküloz tedavisine ilişkin önlemlerin alınması gerekmektedir. “nceden yolunda giden tüberküloz kontrol programlarının zaten kıt olan insan kaynağına sekte vurmaktan devam ettirilmesi ve birleştirilen HIV ve tüberküloz hizmetlerinin, çekirdek tüberküloz programının ilaç ve sarf malzemelerinin sağlanması, ilaç direncinin önlenmesi, nitelikli tanısıal mikroskobi (balgam) hizmetinin verilmesi ve tedavi edilen hastaların kohort analizi gibi işlevlerine zarar vermemesi zorunludur.”

İnsanların avcı-toplayıcı olarak gezici küçük topluluklar halinde yaşadıkları zamanlarda tüberküloz ciddi bir tehlike değildi, ancak tarım ve hayvan yetiştiriciliğinin gelişmesi sonucu insan sayısının yanı sıra yeni patojenlerle temas da arttı. Bir toprak bakterisi, sığırları veya av hayvanlarını enfekte edip *M. bovis* oldu ve belki de tür engeli ni açıp *M. tuberculosis*’e evrimleşti. şehirleşme tüberküloz salgınlarını da beraberinde getirdi. Yetersiz beslenen, kalabalık ortamlarda ve hijyenik olmayan koşullarda yaşayan yoksullar veremin üreme alanı oldu. Günümüzde tüberkülozun enfeksiyon kökenli ve toplumsal bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu bulaşıcı hastalığı anlamak için, tüberküloz basillerinin vcoda nasıl zarar verdiğini, bağışıklık sisteminden nasıl kaçtığını ve en etkili tüberküloz ilaçlarını nasıl alt ettiğini bilmenin yanında sosyal ve ekonomik öğeler de dikkate alınmalıdır. Geçmişte, önyargılarla krklenmiş hastalık korkusu, zorunlu muayene ve izolasyon gibi toplumsal ve kurumsal reaksiyonlara neden oldu ve göçmenlerin ve farklı yaşam biçimi olan kişilerin damgalanmasına yol açtı. Tüberküloz, tüm dünyada toplumların duygusal ve entelektüel ortamını etkilemiştir ve etkilemeye de devam edecektir. Bugün, tüberkülozun nedeninin bulunmasından yaklaşık 125 yıl sonra, “İnsanlığın

Belası”nı zapt edebilmek için, hastalık ile toplum arasındaki incelikli etkileşimin tam olarak anlaşılması gerektiği kabul edilmelidir. O zamana dek tüberküloz, bizi tehdit eden bir hastalık olarak kalacaktır.

Sıtma

Adım Ronald Ross. İskenderabad'daki Hindistan Sağlık Hizmetleri'nde çalışan bir hekimim. 16 Ağustos'ta, asistanım bana gittikçe incelen zarif bedenleriyle, büyük bir hırsla gazlı bez tıpadan kaçmaya çalışan yaklaşık bir düzine, iri, kahverengi sivrisinekle dolu bir şişe getirdi. Ağustos sıcağı zihnimi durdurmuştu; alnım ve ellerimden akan terle mikroskobun vidaları paslanmış ve elde kalan son oküler de çatlamıştı. Sivrisineklerin sıtmal bir hastadan beslenmelerini sağladım. Sivrisineklerin bazıları öldü; 20 Ağustos sabahında elimde ancak birkaç sivrisinek kalmıştı. Öğleden sonra saat 1 civarında son sivrisineği de öldürmeye karar verdim. Son sivrisinek için canını sıkmaya değer mi, diye kendime sordum. Ve en iyisi bu işi bitir, diyerek kendi kendimi yanıtladım. Bir işi yapacaksan düzgün yapmalısın. Diseksiyon mükemmeldi ve artık bana çok aşına gelen dokuların her mikronunu, büyük bir merak ve özenle, harap olmuş büyük bir sarayda saklı küçük bir hazineyi arayan biri gibi, dikkatle inceledim. Hiçbir şey yoktu. Hayır, bu yeni sivrisineklerle de sonuç alınamayacaktı. Ancak daha incelenecek mide dokuları vardı. Mide, önümdeki lamın üzerinde boş ve gevşek bir şekilde duruyordu, kaldırım taşıyla döşenmiş büyük bir avlu gibi beyaz geniş bir alan oluşturan hücrelerin her biri dikkatle incelenmeliydi. Yorgundum ve bu inceleme neye yarayacaktı? Bu zamana kadar binlerce sivrisineğin midesini incelemiş olmalıydım. Yeniden araştırmaya henüz başlamıştım ki belirgin ve tam yuvarlağa yakın bir kontur gördüm. Sivrisineğin normal mide hücresi olamayacak

denli keskin ve çok küçüktü. Biraz ilerisine göz attım. Aynısından bir hücre, bir hücre daha. Her hücrede simsiyah ufak granüllerden oluşan kümeler vardı. Siyah noktalı hücrelerin mürekkeple küçük resimlerini çizdim. Ertesi gün aşağıdaki dizeleri yazdım:

Bugün merhametli Tanrım
Harika bir şey koydu avucumun içine.
Tanrı'ya şükürler olsun.
Onun hizmetinde gizli işlerini araştırırken
Gözyaşları içinde ve nefes nefese,
Şeytani tohumlarını buluyorum,
Ey, milyonları katleden ölüm.

Biliyorum bu küçük şey,
Sayısız insanı kurtaracak.
Ey ölüm, nerede iğnen?
Nerede zafer, ey mezar?

İpucu şuydu... Sıtmalı kanı emen sivrisinekler dört veya beş gün sonra enfekte oluyordu; mide duvarlarında pigmentli şişkinlikler (ookistler) ortaya çıkıyordu. Ancak, acaba bu şişkinlikler büyümeye devam ediyor muydu ve bu sivrisinekler insanlar için nasıl bulaştırıcı oluyordu?

Bu işi birkaç haftada tamamlayacağımı biliyordum; ancak, bunu yapamadan bir kolera salgınıyla ilgilenmek üzere Kalküta'ya gönderildim. Kalküta'da bana bir laboratuvar verildi. Niyetim, insan sıtması üzerindeki çalışmalarına burada da devam etmektir, ancak hastanelerde çok sayıda sıtma hastası bulunmadığından kuş sıtması üzerinde çalışmak zorunda kaldım. Güvercin, karga, tarlakuşu ve serçeler yakalanıp iki eski hastane yatağı üzerindeki kafeslere yerleştirildi. Yatakların üzerine cibinlikler serildi ve geceleri enfekte sivrisinekler cibinliklerin içine salındı. Çok geçmeden, karga ve güvercinlerin kanında sıtma parazitleri bulundu.

Bir gün, serçeleri incelerken birinin oldukça sağlıklı olduğunu, birinin kanında az sayıda ve bir diğeri ise çok sayıda

sıtma paraziti taşıdığını gördüm. Her kuş, ayrı bir cibinliğin içine konulup larvalardan çıkan bir grup sivrisinekle temas ettirildi. Sağlıklı serçeden kan emen 15 sivrisineğin midelerinde tek bir parazit bile bulunmadı. İkinci serçeden 19 sivrisinek kan emdi; bu sivrisineklerin tümünde, bazılarında sayısı az olmakla birlikte bir miktar parazit bulundu. Ciddi seviyede enfekte üçüncü serçeden 20 sivrisinek kan emdi; bu sivrisineklerin tümünün midesinde, bazılarında çok büyük sayıda olmak üzere, parazit saptandı.

Bu durum çok hoşuma gitti! Ancak daha tüm ayrıntılara ulaşamamıştım. Sivrisinek midesindeki ookist şeklinden insan ve kuşları enfekte eden şekle nasıl geliyordu? Daha sonra bazı ookistlerin içinde şerit veya kabartılar olduğunu fark ettim; bu durum, sivrisineğin enfekte kanı emmesinden sonraki yedinci veya sekizinci günde ortaya çıkıyordu. Her gün saatlerce mikroskoba baktım. Bu sıcaklıkta zihnimde ve gözlerimdeki sürekli gerginlik beni adamakıllı hasta etti. Kuşkusuz, bu şerit veya çomakların olduğu ookistler sonunda patlıyordu. Peki, sonra bunlara ne oluyordu? 4 Temmuz'da önemli bir şey keşfettim. Sivrisineğin başının yanında iri bir dala benzer ve başın içine giren bir bez vardı. Bu, su götürmeyecek şekilde bir tükürük beziydi. Sağlıklı canlıları enfekte eden bu bez miydi? Eğer enfekte bir sivrisinek enfekte olmayan bir insan veya kuştan kan emerse bu bezdeki parazitlerin (sporozoitlerin) bazıları sağlıklı canlıların kanına mı geçiyordu?

21 ve 22 Temmuz'da enfekte olmamış birkaç serçeyi aldım, sıtmayla enfekte serçelerden kan emmiş sivrisineklerin bunları sokmasını sağladım ve birkaç gün sonra bu sağlıklı serçelerin de enfekte olduklarını gördüm. Bu durum, sıtmanın toz veya kötü hava ile bulaşmadığını ortaya koyan kanıttı. 28 Temmuz 1898'de sivrisineklerin sıtmayı nasıl bulaştırdıklarını bir raporla bildirdim. On yedi yıllık zahmetli bir çabanın sonucunda elde edilen bu bulgu, hastalığın kontrolünde kullanılacak pratik yöntemlerin uygulanmasının temelini oluşturuyordu. Ve tarihte ilk kez, taşıyıcı sivrisineklerin ortadan kaldırılmasıyla sıtmanın bulaşmasının önlenebileceği gösterilmiş oldu.

Sıtmanın (malarya) henüz ortadan kalkmadığını öğrenmek Ross'un hoşuna gitmezdi. Bugün, çoğunluğu 5 yaş altı Afrikalı çocuk olmak üzere 10 saniyede 1 insan sıtmadan ölmektedir. Sıtma vakalarının toplam sayısının 300-500 milyon olduğu hesaplanmaktadır ve bunların yüzde 10 kadarı Afrika dışındadır. Sıtma her yıl 2-3 milyon ölüme neden olmaktadır. Sıtma enfeksiyonları dünyanın birçok bölgesinde artmaktadır ve hastalık, yaşadığımız, çalıştığımız, seyahat ettiğimiz ve mücadele ettiğimiz yerlerde bizleri etkilemeye devam etmektedir.

Kökenler

Sıtma çok eski bir hastalıktır. Ebers Papirüsü (takriben MÖ 1500), Asurbanipal'in kütüphanesindeki kil tabletler (y. MÖ 668-627) ve klasik Çin tıbbi metni Nei Jing'deki (MS 100) kayıtlar, hastalığın tipik özellikleri büyük dalak, periyodik ateşler, baş ağrısı, üşüme-titreme ve ateşten bahseder. Sıtma Avrupa'ya, Nil Vadisi yoluyla Afrika'dan ya da Avrupalıların Küçük Asya halklarıyla yakın teması sonucu Anadolu'dan gelmiş olabilir. Yunan hekim Hippokrates (MÖ 460-370) *Salgın Hastalıklar* adlı eserinde, iki çeşit sıtma tanımlamıştır: biri üç günde bir gelen ateşin olduğu sıtma (iyicil tersiyan), diğeri ise dört günde bir gelen ateşin olduğu sıtma (kuartan). Aynı zamanda bataklıklara yakın yerlerde yaşayanların dalaklarının büyümüş olduğunu kaydetmiştir. Hippokrates, Yunanistan'da kötücül (malign) tersiyan sıtma tanımlamamış olmakla birlikte bu tip sıtmanın Roma Cumhuriyeti'nde MÖ 200'de görüldüğüne ilişkin belirgin kanıtlar vardır. Nitekim hastalık Campagna di Roma bölgesinin bataklık arazisinde çok yaygın olduğundan "Roma ateşi" olarak adlandırılmıştır. Bu ateşin yaz mevsiminin sağlıklı koşullarında bataklıklardan çıkan buhara bağlı olarak yeniden ortaya çıktığına inanıldığından,

hastalık İtalyancada “kötü hava” anlamına gelen *mal' aria* olarak adlandırılmıştır. Asırlar boyunca Avrupa’da yayılan sıtma, 12. yüzyılda İspanya ve Rusya’ya, 14. yüzyılda İngiltere’ye ulaşmıştır. Sıtma, Yeni Dünya’ya kâşifler, istilacılar, sömürgeciler ve Afrikalı köleler tarafından getirilmiştir. 1800’lü yıllara gelindiğinde, sıtma artık tüm dünyada görölüyordu.

1880 yılına kadar sıtmanın nedeninin “kötü hava” olduğu düşünöldü. O yılın 20 Ekim’inde Cezayir, Bona’da* görevli askeri bir hekim olan Alphonse Laveran (1845-1922), aralıklı ateşleri olan bir askerden alınan bir damla kanı inceledi. Laveran ışık mikroskobunda eritrositler arasında hilal şekilli, içerdikleri renkli cisimcikler dışında hemen hemen tamamen şeffaf cisimler gördü. 6 Kasım 1880’de ateşi olan bir topçu erinden alınan kan damlasını incelerken berrak küresel bir cisimden çıkan çok sayıda şeffaf, hareketli filaman gördü. Bu cisimlerin canlı olduğunu ve bir bakteri veya mantara değil, hayvansal bir parazite baktığını fark etti. Ardından 192 sıtma hastasının kan örneklerini inceledi ve bunların 148’inde bir tür gösterge olan hilalleri gördü. Hilaller görülmezse sıtma belirtileri de yoktu. Parazite *Oscillaria malariae* adını verdi ve bulgularını 24 Aralık 1880’de *Société Médicale des Hôpitaux’ya bildirdi*. Makalesindeki çizimler, Laveran’ın boyama yapmadan veya immersiyon objektifi olan bir mikroskop kullanmadan parazitin gelişimini gördüğünü ortaya koyan inandırıcı kanıtlardır. Başlangıçta Laveran’ın bildirisi kuşkuyla karşılandı. Nitekim 1882’de Roma’yı ziyaret edip preparatlarını İtalyan patoloğlara gösterdiğinde onu küçümseyerek görölen küresel cisimlerin dejenere olan eritrositlerden başka bir şey olmadığını söylediler. İlk başta İtalyanlar yalnızca, ısıyla tespit edilip metilen mavisiyle boyanan preparatları incelemişler ve bu yüzden

* Bugünkü Annaba. (e.n.)

Laveran'ın *Oscillaria* adını vermesine neden olan parazit hareketini görememişlerdi. Ancak iki yıl sonra, Laveran gibi, kandan yapılan taze preparatları incelediklerinde, parazitin eritrositler içinde ameboit hareketlerini ve ayrıca eritrositler içinde bulunan berrak küremsi cisimlerden çıkan kamçı şeklindeki filamanları görebildiler. 1886'da taze kandan yaptığı yayma preparatlarda Camillo Golgi (1843-1926) parazitin eşeysiz olarak çoklu füzyonla çoğaldığını keşfetti ve ateşin eritrositlerin çatlayıp parazitin serbest kalmasıyla aynı zamana rastladığını gösterdi. 1891'de Dimitri Romanovsky, yayma kan preparatlarını ısıyla tespit edip metilen mavisi ve eozin karışımı kullanarak paraziti boyadı. Laveran'ın hareketli filamanların serbest kalmasına ilişkin gözlemi 1896-1897'ye kadar ilgi görmedi. 1897'de Johns Hopkins Üniversitesi öğrencileri olan William MacCallum ve Eugene Opie, *Haemoproteus* (sıtma etkeniyle yakın akrabalığı olan bir kuş paraziti) ile enfekte serçe ve kargalarda hilal şekilli iki çeşit gametosit (cinsiyet hücresi) bulunduğunu ve filamanın dışarı çıkışının (eksflagellasyon), erkek gametositten mikrogametlerin çıkması anlamına geldiğini buldular. Gözlemlerini doğru bir şekilde de yorumladılar: Gametositler kanda bulunur. Isırma sonucu sivrisineğe geçer ve sivrisineğin midesinde gametler serbest kalarak kurtçuğa benzer zigotu yani ookineti oluştururlar. Ne Laveran ne de MacCullum, sıtmanın nasıl bulaştığı sorusuna cevap bulabilmişti; bu işi başaran Ronald Ross oldu.

Hastalık

170 kadar sıtma çeşidi tanımlanmışsa da, bunlardan ancak dört tanesi insanda görülür. İnsan sıtma parazitleri olan *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* enfekte dişi anofelin sokmasıyla bulaşır. Anofel

kan emerken tükürük bezlerinden sporozoitleri de insana enjekte eder. Genellikle, vücuda giren sporozoit sayısı 50'den azdır. Bu sporozoitler kan yoluyla karaciğere gidecek karaciğer hücrelerine yerleşir. Tüm bunlar bir saat-ten az bir sürede gerçekleşir. Karaciğer hücrelerinde her parazit eşeysiz çoğalarak 10.000 veya daha fazla sayıda enfektif yavru oluşturur. Bu yeni kuşak, doğum yerleri olan karaciğere dönmeyip eritrositleri istila eder. Parazitlerin, içinde eşeysiz üredikleri eritrositleri patlatarak hastalık bulaştırıcı yeni kuşak parazitlerin (merozoitlerin) serbest kalması hastalığın patogenezi oluşturur. Serbest kalan merozoitler diğer eritrositleri enfekte eder ve 10 kata kadar üreyerek yaygın eritrosit yıkımına neden olurlar. Bazı vakalarda ise merozoitler eritrositlerin içine girdikten sonra bölünmez, bunun yerine, erkek veya dişi gametositler oluşturacak şekilde farklılaşırlar (Laveran'ın hilalleri). Kan emme sırasında dişi sivrisinek tarafından alınan erkek gametosit, eritrosit dışına çıkarak (eksflagellasyon) kamçılı 8 adet mikrogamete bölünür; bu mikrogametler makrogamete doğru yüzer, bir tanesi makrogameti döller; oluşan hareketli zigot yani ookinet mide duvarı hücrelerinin arasından veya içinden geçer. Sivrisinek midesinin dışında bir sığili andıran bu kistleşmiş zigot bir ookisttir ve eşeysiz üreme sonucu içinde ipliğe benzer sporozoitler oluşur. Ookistin çatlamasıyla sporozoitler, sivrisineğin vücut boşluğuna dağılır ve hemen tükürük bezlerine gelip yerleşirler. Dişi sivrisinek tekrar kan emdiğinde bulaşma döngüsü tamamlanmış olur.

Sıtmadaki tüm patoloji parazitin eritrositler içinde çoğalmasına bağlıdır. Hasta kendini şöyle hisseder:

Oturmak istedim ancak mecalim olmadığını, felç olduğumu hissettim. Yakın zamanda olacak bir atağın ilk işareti, birdenbire gelen ve belirli bir nedeni olmayan bir kaygı duygusudur. Size

bir şey, kötü bir şey olmuştur. Ruhlara inanıyorsanız ne olduğunu biliyorsunuzdur: Biri sizi lanetlemiştir ve sizi etkisizleştiren, yere seren kötü bir ruh içinize girmiştir. Sersemlik, zayıflık ve ağırlık üzerinize çökmüştür. Her şey sizi rahatsız etmektedir. Sizi ilk ve en çok rahatsız eden ışıktır; ışıktan nefret edersiniz. Yüksek ses, tiksindirici kokular, kaba dokunuşlar da sizi rahatsız eder. Ancak iğrenme ve nefret için çok zamanınız yoktur. Çünkü atak pek de belirti vermeden çabuk, bazen aniden gelir. Ani ve şiddetli bir üşüme hissiyle başlar. Kutuplardaymışsınız gibi üşürsünüz. Sanki biri Sahil* ya da Büyük Sahra'nın cehennemi sıcağında kavrulmuş olan sizi almış, çırlıçıplak halde dosdoğru Grönland veya Spitsbergen'in buzlu dağlarına, kar, rüzgâr ve kar fırtınasının ortasına fırlatmıştır. Ne şok! Soğuğu saniyesinde hissedersiniz -korkutucu, delici, feci bir soğuk. Titremeye, sarsılmaya, çırpınmaya başlarsınız. Birden bunun, kışın soğuk havada üşüttüğünüz zamanki titremelere benzemediğinin farkına varırsınız; sizi sağa sola savuran bu titreme ve sarsılmalar sizi her an parçalara ayıracak gibidir. Kendinizi kurtarmak için yardım istemeye başlarsınız. Rahatlamayı ne sağlayabilir? Size yardımcı olacak tek şey, birinin üzerinizi örtmesidir. Ancak üzerinize bir battaniye veya yorgan atmak yetmez. Sizi örtecek şeyin ağırlığı altında ezilmeli, sıkışmalı, dümdüz olmalısınız. Un ufak olmayı düşlersiniz. Bir silindirin üzerinizden geçmesini çaresizce dilersiniz. Şiddetli bir ataktan hemen sonra insan paçavraya döner... Ter gölünün içinde kalır, halen ateşlidir ve ne elini ne de ayağını oynatabilir. Her şey canını yakar; başı döner ve midesi bulanır. Bitkindir, güçsüzdür, hamur gibidir. Biri onu taşısa sanki kemikleri ve kasları yokmuş gibi bir izlenim verir. Tekrar ayağa kalkabilmesi için günlerin geçmesi gerekir.

Ateş 41°C'ye kadar çıkabilir ve bu olay eritrositlerin parçalanıp merozoitlerin serbest kalmasının habercisidir. Anemi, parazit çoğalmasının ve eritrosit yıkımının ilk

* Afrika'nın batısında Senegal'den Sudan'a kadar uzanan yarı kurak bölge. (e.n.)

patolojik sonucudur; kemik iliğinde eritrosit yapımı da baskılanabilir. Enfeksiyonun ilk birkaç haftasında parazitli eritrositlerin toplanmasıyla şişen dalak palpe edilebilir. Bu dönemde dalak yumuşaktır ve kolaylıkla yırtılabilir. Enfeksiyon tedavi edilirse, dalak normal büyüklüğüne döner, ancak kronik enfeksiyonlarda dalak büyümeye devam eder, sertleşir ve sıtma pigmentinin birikimine bağlı olarak siyahlaşır. Sıtma enfeksiyonlarının uzun süreli sonuçları, büyümüş dalak ve karaciğer, bunun yanı sıra organ işlevlerinde bozulmadır.

Falciparum enfeksiyonları daha ağır seyreder ve tedavi edilmedikleri takdirde erişkinlerde yüzde 25 oranında ölümle sonuçlanır. *Falciparum* sıtması gebelerde ölü doğum, düşük kilolu bebek doğumu ve spontan düşüklere neden olabilir. Bağışık olmayan kişi ve çocuklarda, ölü enfekte eritrositlerin küçük damarlarda mekanik blokaja neden olmasına bağlı olarak beyin sıtması gelişebilir. Hastalığın nüksetmesi, önceden var olan ancak mikroskopla görülemeyecek kadar küçük olan eritrosit içi parazit sayısının artmasına bağlıdır. *Falciparum* sıtması tüm klinik sıtma vakalarının yüzde 50'sini oluşturur ve sıtmaya bağlı ölümlerin yüzde 95'inden sorumludur. *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmaları da nüksedebilir; bir süre görülmedikten sonra kanda tekrar ortaya çıkabilirler. Bu tip nüks, eritrosit içi evreden önce karaciğerde serbest kalması geciken ve hipnozoit adı verilen merozoitlere bağlıdır. *P. vivax* güçsüz bırakan şiddetli ataklara neden olur, ancak nadiren ölümcüldür. Tüm klinik sıtma vakalarının yaklaşık yüzde 45'ini oluşturur. *P. malariae*'nin neden olduğu iyicil kuartan sıtma, hiçbir patolojik belirti vermeden vücutta kırk yıl kadar kalabilir. *P. malariae* ve *P. ovale*, tüm klinik sıtma vakalarının yaklaşık yüzde 5'inden sorumludur.

Sıtmaya “Yakalanmak”

Ross’un kuş sıtmasında sivrisinek tükürük bezlerindeki bulaşıcı evreleri keşfetmesi, insanlardaki hastalığın nasıl bulaştığını anlamada kesinlikle gerekli bir unsur gibi görünüyordu. Bununla birlikte, Ross’un akıl hocası Sir Patrick Manson haklı bir uyarıda bulundu: “Kuşlar için geçerli olanın insanlar için muhakkak doğru olmaya-bileceği itirazında bulunulabilir.” Ross ve Manson keşif zaferinin kendilerine ve İngiltere’ye ait olmasını istiyorlardı, ancak bu isteklerinde yalnız değillerdi. Alman hükümeti, Robert Koch başkanlığında bir grup bilim insanını endemik sıtma ile nam salmış bir bölge olan Campagna di Roma’da çalışmak üzere görevlendirdi. Araştırmacılar buradaki bataklıklarda havadan ve çamurdan bir bakteri izole ettiler ve Laveran’ın itirazlarına karşın, sıtma etkeni olarak bakteriyi *Bacillus malariae* olarak adlandırdılar. Ancak basil laboratuvarında üretilemeyince Koch bakterinin sıtma etkeni olmadığına hükmetti; azimle çalışmalarına devam etti. Roma Üniversitesi’nde Giovanni Battista Grassi’nin laboratuvarını ziyaret etti ve ona sıtma “mikrobu” konusunda yaşadığı başarısızlığı ve Ross’un aktardıklarını anlattı. Grassi o anda bir çözüm bulduğuna inandı. Ross ardı arkası kesilmeyen deneme-yanılma deneylerini sabırla yapmaya niyetliken Grassi metodik ve analitikti, ayrıca çeşitli sivrisinek türlerini birbirinden ayırt edebiliyordu. Grassi’nin gözlemlerine göre, “Sivrisineklerin bulunmadığı bir yerde sıtma yoktu. Sıtma ya İtalya’daki 40 farklı çeşit sivrisinek arasındaki kan emen bir tür tarafından taşınmakta ya da sivrisinekler sıtmayı kesinlikle taşımamaktaydı.” Grassi yapılacak iki iş daha olduğunun bilincindeydi: İnsan sıtmasını bulaştıran sivrisinek tanımlanmalı ve insan sıtmasındaki sivrisinek döngüsü gösterilmeliydi. Grassi, Amico

Bignami, Giovanni Bastianelli, Angelo Celi ve Antonio Dionisi ile birlikte çalışarak sıtmanın hayli yaygın olduğu Campagna di Roma ve çevresindeki bölgeye gidip sivrisinek topladı ve aynı zamanda bu civardaki insanlar arasındaki sıtma insidansına ilişkin bilgileri kaydetti. (Grassi, aslında epidemiyolojik bir araştırma yapıyordu.) Kısa sürede sivrisineklerin çoğunun, bulundukları yerlerde sıtma olmaması nedeniyle, hastalığı taşımadığı anlaşıldı. Ancak bir istisna vardı. İtalyanların “zanzarone” adını verdikleri iri kahverengi benekli kanatları olan sivrisineklerin bulunduğu her yerde sıtma görülüyordu. Grassi *zanzarone*’nin *Anopheles* olduğunu saptayarak şunları yazdı: “Sıtmayı taşıyan anofel sivrisineklerdir...” Grassi’nin doğru gözlemlediği gibi, “Sivrisinekler sıtmasız olabilir... ancak sıtma asla sivrisineksiz olamaz.” Grassi ve çalışma arkadaşları enfekte olmamış anofelleri, kanlarında hilaller bulunan hastaların kanını emdirerek enfekte edebildiler ve parazitin sivrisinek midyesinden tükürük bezlerine kadar olan gelişimini izleyebildiler. Ross’un doğru tahmin ettiği gibi, parazitin yaşam döngüsü, üzerinde önceden çalıştığı kuş sıtmasındakine benziyordu. Grassi’nin çalışması, sivrisinekler için tüm dünyada ideal üreme yerleri olan bataklık ve sulak arazilerin sıtmayla ilişkisini ortaya koydu.

Bu çalışmayla Grassi, Koch’un teorisini çürütürken şunu kanıtlamış oldu: “Sağlam insanlara sıtmayı bulaştıran sivrisineğin yavruları değil, sıtmalı hastayı sokan sivrisineğin kendisidir – sağlıklı bireylere sıtmayı bulaştıran sadece bu sivrisinektir.” Grassi çalışmalarıyla sevgili ülkesi İtalya’nın takdir edilmesini istiyordu, ancak bu gerçekleşmedi. Tersine, bu gelişme Ross ile aralarında sert ve çirkin bir anlaşmazlığa yol açtı. Ross’un ileri sürdüğüne göre; Grassi, Ross’un kuşlardaki sıtma bulaşmasına ilişkin çalışmasını okuduktan sonra yalnız *Anopheles* sivrisineklerinin bulunduğu bölgelerde insan sıtması olduğunu, *Culex*’in

sıtmadan sorumlu olmadığını fark etmiş, ancak Grassi bunu veya parazitin bu sivrisineklerdeki evrimini 1898 sonlarına kadar yayımlamamıştı. Ross hatıratında şunları yazıyordu: “Onlar... notlarını yazarken önlerinde benim çalışma notlarım duruyordu. Onların açıklaması... benim çalışmamı gözden düşürmek ve öncelik kazanmak için kasıtlı ve önceden tasarlanmış bir yalandır... Belirtilen birçok husus... doğrudan benim çalışmamdan yapılmış korsan kopyalardır... Sonuçlar... doğrudan benden çalınmıştır...” Ross insan sıtmasının sivrisineklerle bulaştığına ilişkin tam bir kanıt ortaya koyamamıştı ama İtalyanlar bunu başardı. Ancak Ross benek-kanatlı sivrisineğin taşıyıcı olduğuna işaret etmişti. Grassi’nin katkısıysa taşıyıcı sivrisineğin *Anopheles* olduğunu saptamasıydı. Gerçekte, Ross geminin dümenindeki kâşif, İtalyanlar ise gemiyi karaya yanaştıran güvertedeki tayfalardı. 1902’de Nobel Ödülü’nü alan Grassi değil Ross oldu. Laveran da 1907’de bu ödüle hak kazandı. Hayata küsen ve diğerlerini hiç affetmeyen Ross 1932’de öldü.

Kontrol

Ross ve Grassi’nin sıtmanın *Anopheles* sivrisinekleriyle bulaştığını saptamalarından sonra bu kez ilgi hastalığın ve taşıyıcı sivrisineklerin kontrolüne yöneldi. 450 *Anopheles* türü arasında yalnızca 50 tür, sıtmayı bulaştırabilmekte ve bunlardan 30 tür etkin taşıyıcı olarak kabul edilmektedir. Afrika’da en etkin taşıyıcı, ayak, nal veya araba lastiği izleri gibi yerlerde biriken küçük, geçici su birikintilerinde üreyebilen *Anopheles gambiae*’dir. Diğer yerlerdeki taşıyıcı ise, kuyu veya sarnıçlarda üreyebilen *A. stephensi*’dir.

Genel anlamda, sıtmadan korunmak için enfekte sivrisineklerin insanlardan beslenmesi önlenmeli, sivrisineklerin üreme alanları ortadan kaldırılmalı ve sivrisinek larvalarını

öldürmek ve kan emen erişkinlerinin yaşamlarını kısaltmak için gerekli önlemler alınmalıdır. Erişkin sivrisineklerle teması kesmek amacıyla, haşere kovucu ilaçlar, koruyucu giysiler, insektisit emdirilmiş cibinlikler ve evlerin kapı ve pencerelerinde sineklik kullanılabilir. Üreme yerleri; drenajla, suyun tuzluluk derecesini değiştirerek, temizleyerek, su seviyelerini değiştirerek ve bitkileri ortadan kaldırarak kontrol altına alınabilir. Erişkin sivrisinekler haşere spreyleri, larvalarıysa larvisitler ile ortadan kaldırılabilir. 1900'lü yıllarda sudaki sivrisinek üreme yerlerini azaltmak için petrol ve Paris yeşili (parlak yeşil renkli toz bakır asetoarsenit, aşırı derecede zehirlidir ve bazen insektisit veya fungusit olarak kullanılmaktadır) içeren larvisitler kullanılmaya başlandı. Bu uygulamayla, dünyanın bazı yerlerinde bulaşmanın azaltılmasında büyük başarılar elde edildi. Daha sonra hastalığın kökünün kazınması (eradikasyon) kampanyası çerçevesinde DDT kullanılmaya başlandı, ancak 1960'lı yılların başlarında, DDT'ye dirençli sivrisineklerin ortaya çıkması ve DDT'nin olumsuz ekolojik yan etkileri nedeniyle, bu insektisitle hastalığın yok edilemeyeceği anlaşıldı. Dünya Sağlık Örgütü 1969'da, eradikasyon kampanyasından resmen vazgeçerek ülkelere kontrol stratejileri uygulamalarını önerdi. Günümüzdeki sıtma kontrol girişimleri, insektisit emdirilmiş cibinlik kullanmak ve ekolojik olarak daha az zararlı ancak daha pahalı insektisitlerle ilaçlama yapmak şeklindedir.

Kemoterapi

Sıtmadaki tüm patoloji parazitlerin kanda çoğalmasına bağlı olduğundan, kullanılan sıtma ilaçlarının çoğunun hedefi bu hızlı üreme evreleridir. Sıtma ilaçlarının ilki, kınakına ağacının kabuklarından üretilen, iki Fransız kimyager, Pierre Pelletier ve Joseph Caventou tarafından 1817'de elde

edilmiş olan kinindir. Kinin günümüzde de kullanılmaktadır, ancak acı tadı, kulak çınlaması, bulantı ve kusma gibi hoş olmayan yan etkileri nedeniyle 5-7 günlük tedavi süresi çoğu zaman tamamlanamamaktadır ve artık sadece parenteral* olarak uygulanmaktadır. Klorokin ve amodakin 1940'lı yıllarda geliştirilen sentetik sıtma ilaçlarıdır. Her iki ilaç 1950'li yıllardaki başarısız sıtma eradikasyon programının temel ilaçlarıydı. İki ilaç da çabuk etki gösterir ve profilaktik** olarak haftada bir kez olmak üzere ağızdan kullanılır. Ancak *P. falciparum*'un bazı suşları klorokine direnç kazanmıştır. Meflokin (ticari adı Lariam) ve halofantrin (ticari adı Halfan), 1960'lı yıllarda klorokine alternatif olarak sentezlenmişlerdir. Kinin gibi etki gösteren meflokin, sıtmayla karşılaşmadan önce, karşılaşma sırasında veya karşılaşmadan sonra ağızdan haftada bir alınabilir. Primakin, *vivax* sıtmasında karaciğer evresindeki parazitlere karşı kullanılır; tedavi başarılı olursa nüksü önler. Primakinin yeni bir analogu olan tafenokin, Birleşik Devletler Ordusu ve GlaxoSmithKline firmasının işbirliğiyle geliştirilmiştir. Tafenokin, altmış yıldan fazla bir zaman önce kullanılmaya başlanan primakinin yerini alan ilk ilaçtır.

Ne yazık ki, halofantrin, meflokin, klorokin ve kinine karşı çoklu direncin mutasyonlara bağlı olduğu ileri sürülse de, bu ilaçların çoğunun moleküler düzeydeki etki veya direnç mekanizmaları henüz pek bilinmemektedir. Kesin olarak bildiğimiz, bazı sıtma ilaçlarının, HIV enfeksiyonunda AZT'nin etkisine benzer şekilde, parazit DNA'sının oluşmasını bloke ettiğidir. 1980'li yılların sonunda, Burroughs Wellcome sıtma ilaçlarının akılcı olarak düzenlenmesi için bir program başlattı. Sonuçta ortaya vitamin ko-enzim

* Bir maddenin vücuda sindirim yolu dışında damar içi, kas içi veya deri altı yolla verilmesi. (e.n.)

** Hastalığı önleyici, koruyucu. (e.n.)

Q'nun (ubikinon) bir benzeri olan atovakon çıktı; atovakon da parazitin DNA sentezini bloke etmektedir. Atovakon-proguanil kombinasyonu olan Malarone adlı ilaç sıtma için profilaktik bir ilaçtır.

Bitkisel Çin ilacı *qinghaosu*, sıtma ilaçları cephaneliğindeki hem en yeni hem de en eski ilaçtır. Çin'de ateş düşürücü olarak iki bin yıldır kullanılmaktadır. Pelinotu yapraklarından elde edilir ve artemisinin olarak da bilinmektedir. Artemisinin iyi emilmediğinden üç türevi Birleşik Devletler dışında yaygın olarak kullanılmaktadır: artemeter, artemotil ve artesunat. Bu üç türev, kanı hızla parazitten temizlemesine karşın yüksek oranda nüks görülür.

Günümüzde sıtmaya bağlı başlıca tehdit, endemik bölgelerin sayısındaki artış değil, sıtma ilaçlarına karşı direncin artmasıdır. Sıtmada ilaç direnci, bir ilacın önerilen veya önerilenden daha yüksek ancak hastanın toleransı dahilindeki dozlarda uygulanıp emilmesine karşın parazit suşunun canlı kalma ve/veya çoğalma yeteneği göstermesidir. Bu nedenle, direnç, belirli bir parazit suşunun bir özelliğidir. İlaç direnci, ilk olarak kırk yılı aşkın bir süre önce Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da klorokine karşı saptanmıştır ve ilaca dirençli sıtma, morbidite ve mortalite kontrolü açısından en büyük sorunlardan birini oluşturmaktadır; tedavi hızlı ve doğru tanıya bağlıdır. İlaça dirençli suşları veya böyle suşların ortaya çıkıp yayılmasını önlemek için kombinasyon tedavisi (sulfadoksin-pirimetamin kombinasyonu Fansidar; Fansidar-meflokin kombinasyonu Fansimef; pirimetamin-dapson kombinasyonu Maloprim; atovakon-proguanil kombinasyonu Malarone) uygulanmaktadır. GlaxoSmithKline, 1991'den beri, lapudrin veya klorproguanil ile "dapson"un bir kombinasyonu olarak LAPDAP'ı geliştirmek için çalışmaktadır.

Direncin yanı sıra tedaviyi kısıtlayan diğer bir öge, maliyettir. Klorokin tedavi başına 8 sent maliyetle çok ucuz bir

sıtma ilacıydı. Buna karşılık, yeni sıtma ilaçlarından meflokin, klorokin maliyetinin 10 katına, halofantrin tedavisi de klorokin tedavisinin 20-30 katına mal olabilir ve atovakon ile tedavi maliyeti 30 dolara varabilir. 2002'de satışa sunulan ve bir tabletinin fiyatı 1 doların altında olan LAPDAP, daha ucuz bir tedavi seçeneği olabilir. İlaç tedavisini kısıtlayan üçüncü öge ise ilaç firmalarının kazanç sağlamadığını düşündükleri sıtma ilaçlarını geliştirmek konusundaki isteksizlikleridir.

Bulunamayan Sıtma Aşısı

Bilim insanlarına sıtma aşısının hem pratik hem de olanaklı olduğunu düşündürten şeyler nelerdir? Birincisi, insandaki doğal enfeksiyonda bağışıklığın, tam olmayan ve yeniden enfeksiyonu önleyemeyen edinsel bağışıklık olduğuna (yani, sterilizasyon sağlamadığına) ancak yine de ölüm oranını düşürdüğüne ilişkin çok sayıda kanıt vardır. İkincisi, endemik bölgelerde yaşayan erişkinlerde sıtmaya karşı antikor oluşur ve ölüm oranları düşüktür. Üçüncüsü, radyasyonla zayıflatılmış sporozoitler ile aşılama, steril bağışıklık kazandırır ve aşılananların yüzde 90'ını hastalığa karşı 10 aydan uzun süre korur. Dördüncüsü, bağışık erişkinlerden alınıp saflaştırılan immünglobulinlerin pasif olarak başkalarına verilmesi bu kişileri hastalıktan korur.

Sıtma aşısı üzerinde çalışmalar halen sürmektedir; geliştirilecek olan aşı güvenilir ve kolay uygulanır olmalıdır. Tam koruyucu olması için aşının güçlü bir bağışık yanıt oluşturmaması gerekir. Afrika'da sıtmanın endemik ve R_0 değerinin 50-100 arasında olduğu (bkz. s. 240-242) bazı bölgelerde sıtmayı ortadan kaldırmak için halkın yüzde 99'una yaşam boyu bağışıklık sağlayan bir aşının henüz 3 aylıkken uygulanması gerekir. Aşıyla ilgili durumu daha da zorlaştıran, elimizde koruyucu bağışıklık için yapay ortamda bir eşlenik

bulunmaması ve aşığı denemek için uygun maymunların sağlanabilme olasılığının fazla olmamasıdır.

Yine de, sıtma aşısı geliştirme çalışmaları sürmektedir. Bir aşının olası parazit hedefleri şunlardır: i) Kişinin hastalanma olasılığını azaltan karaciğer evresi aşıları (seyahat edenler ve ordu mensupları için uygun olacaktır); ii) Hastalığın şiddetini ve ölüm riskini azaltmak için kan evresi aşıları; iii) Toplumda sıtmanın yayılmasını önlemek için sivrisinek evresi aşıları (bu aşılara bulaşmayı önleyen veya altruistik aşılar da denmektedir). Tasarlanan aşılar, ölü veya zayıflatılmış parazit aşıları değil, belirli antijenleri içeren alt-ünite aşılarıdır. Böylesi alt-ünite aşıları, sentetik peptitleri, rekombinan proteinleri veya parazitin çıplak veya bir virüs içine aktarılmış DNA'sını içerebilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre geliştirilme aşamasında olan yüzden fazla sıtma aşısı vardır.

Sonuçlar

Mahşerin Dört Atlısı'ndan Salgın Hastalık, sıtma şeklinde uzun zamandır bir diğer atlı Savaş'a eşlik etmektedir. Bildiğimiz dünyanın çok büyük bir bölümünü fetheden Büyük İskender, Hindistan kıtasını tümüyle ele geçiremeden MÖ 323'te otuz üç yaşındayken sıtmadan ölmüştür. Sıtma, eski Roma'nın yabancı istilacılar tarafından yağmalanmasını önlemiş ve Caesar'ın seferlerini durdurmuştur. 12. yüzyılda Friedrich Barbarossa'nın ordusu "kötü hava" nedeniyle Roma'ya saldıramamıştır. Sıtma, İngiltere'nin bataklık bölgelerinde ve kolonilerden oluşan Amerika'da yaygındı ve tarımla geçinen nüfusu perişan etmişti. Gerçekten de sıtma, bazı durumlarda Amerikan kolonilerinin büyüüp gelişmesinin önünde en büyük sosyal ve ekonomik engel olmuştur. Amerikan Bağımsızlık Savaşı'ndaki birçok önemli muharebede sıtma kritik bir rol oynamış ve

İç Savaş'ta Güney'de konuşlandırılan Kuzey birliklerinde çok yaygın olduğu saptanmıştır. Her yıl Beyazlardan oluşan birliklerin yarısının, siyahi birliklerinse beşte dördünün sıtmaya yakalandığı hesaplanmıştır. Sıtma, I. Dünya Savaşı'na katılan İngiliz ve Fransızlar arasında ve yine II. Dünya Savaşı'nda salgınlara neden olmuştur. 1943'te İngiliz mareşal Sir William Slim şöyle demiştir: "Tahliye ettiğimiz her yaralıya karşılık 120 hasta tahliye edildi." Müttefiklerin karşılaştığı en önemli sorun olan sıtma bir yazara şunları yazdırtmıştır: "Güneybatı Pasifik'te müttefiklerin en önemli zaferlerinden biri sıtmayı yenmeleridir." Yine Kore ve Vietnam savaşlarında sıtma yeniden her zamanki rolünü oynamış, Kore savaşında *P. vivax* ve Vietnam savaşında *P. falciparum* başlıca morbidite (hastalık oranı) nedeni olmuştur. Bu durum, generallerin sıtmaya karşı daha iyi önlemler almalarına yol açmış ve yeni sıtma ilaçlarının araştırılmasını teşvik etmiştir. İleride, çoklu ilaç direnci gösteren *P. falciparum* suşlarının ve insektisitlere dirençli sivrisineklerin üstesinden gelmek zorunda kalacak olan tıbbi planlamacılar sıtmaya karşı verecekleri savaşta daha büyük sorunlar yaşayacaktır. Birleşik Devletler ordusu yalnızca Sahra altı Afrika'sında, o da nadiren sıtmayla karşılaşmıştır. Bu bölgede bulaştırıcı sivrisinek sokması sayısı, daha önce savaştıkları bölgelere göre yüz kat fazladır.

Sıtma, dünyadaki tropikal hastalıkların açık ara en önemlisidir ve ılıman iklim bölgelerinde de görülebilir (ve hatta görülür). Sıtma halen, yarısı Büyük Sahra'nın güneyindeki Afrika'da olmak üzere doksan ülke veya bölgede görülmektedir. Hâlâ Afrika kıtasını kırıp geçirmektedir; en çok etkilediği yerlilerin yavaş yavaş ama sürekli ölümüne neden olmaktadır. Bu durum özellikle, bulaşmanın fazla olduğu yağışlı ve alçak rakımlı tarım bölgeleri için geçerlidir. Diğer yerlerdeki sorun, kıtlık ve yetersiz beslenmedir. Yetersiz beslenme sıtmanın yanı sıra birçok hastalığa olan duyarlılığı

arttırır, üretkenliği azaltır ve zaten kırılgan yapıdaki sağlık hizmeti sistemi üzerine daha fazla yük binmesine neden olur. Ne yazık ki, Afrika'da Mahşerin Atlılarının başlıca hedefi çocuklardır; üç çocuktan biri sıtmadan ölür; hemen hemen aynı sayıda çocuk da AIDS'ten hayatını kaybetmektedir.

Sarihumma: Safran Renkli Bela

1926'da *Microbe Hunters* (Mikrop Avcıları) kitabının yazarı Paul de Kruif şöyle yazmıştı:

"... herkes insanların en çok korktuğu salgın olan sarıhummayla nasıl mücadele edileceğini biliyordu; bu hastalıkla çarpışmak için herkesin farklı düşünceleri vardı. Sarıhummalı hastalar şehirlerini terk etmeden önce sahip oldukları ipeklileri, atlas kumaşları ve malları buhara tutmalısınız. Hayır, bu yetmez, onları yakmalısınız. Bu ipeklileri, atlasları, sarıhumma daha şehre gelmeden önce gömmeli, yakmalı ve yok etmeliydiniz. Aileleri sarıhummadan ölmekte olan arkadaşlarınızla tokalaşmanız akıllıca değildi; onlarla tokalaşmak tamamen tehlikesizdi. En iyisi, sarıhummanın girdiği evleri yakmaktır; hayır, evleri kükürt dumanıyla doldurmak yeterliydi. Ancak, herkesin neredeyse iki yüz yıldır hemfikir olduğu tek şey şuydu: Bir şehrin halkı, renkleri sarıya dönmeye, sıklıkla hıçkırmaya ve her gün defalarca siyah kusmuk çıkarmaya başlayınca yapılacak tek şey ayağa kalkıp şehri derhal terk etmektir. Bu, 1900 yılına kadar sarıhummaya ilişkin bilimsel bilginin durumuydu." Ve şöyle devam etti: "Herkes Sarıhumma Komisyonu Başkanı Walter Reed'in insanların hayatını riske atmak zorunda olduğu konusunda hemfikirdi; hayvanlar sarıhummaya yakalanmıyordu. Tartışma söz konusu değildir ve bu da sarıhumma öyküsünü anlatmayı eğlenceli kılar. Bu, Pasteur'ü haklı çıkarmaktadır! Çünkü sarıhummanın dünyada bıraktığı zehir diken üstünde olmak için yeterliydi; birkaç yıl içinde

belki de tek bir iz kalmayacaktı dünyada; dinozorlar gibi tümüyle yok olacaktı.”

De Kruif’in ölçüsüz iyimserliğinin yanı sıra Reed’in gönüllü insanlarda yaptığı “korkunç deneylerin” başarısına karşın sarıhummanın “zehri” yok olmamıştır. Dünyada her yıl 1000 kadar sarıhumma vakası bildirilmekte, gerçek sayının bunun iki yüz katı olabileceği tahmin edilmektedir ve Güney Amerika ve Afrika’nın tropikal bölgelerindeki maymun toplulukları, orman sarıhumması için rezervuar olduğundan hastalığın kökü asla kazınmayacaktır. Bir diğer muamma da şudur: Sarıhumma Asya’da hiç görülmemiş olsa da, acaba görülseydi sonuçları ne olurdu?

Hastalık

Guinea Pig Doctors-The Drama of Medical Research Through Self-Experimentation adlı kitaplarında Jon Franklin ve John Sutherland hastalığı şöyle tanımlarlar:

Sarıhumma, öldürmeden önce kurbanlarıyla korkutucu, dehşetli bir oyun oynar... Üç gün süren ateş ve titreme sonrasında belirgin bir iyileşme görülür. Ateş düşer... hayal kurmak onu mutlu edecekse, hasta kötü günlerin geride kaldığını düşünebilir. Hatta hastalığının grip olduğuna bile inanabilir. Veya belki de hafif bir sıtma... Ya da çok sayıdaki isimlendirilmemiş tropik şeylerden biri. Ama dördüncü gün, sarıhumma büyük bir şiddetle geri döner. Ateş düzenli olarak 39,5, 40, 41°C’ye yükselirken, kurbanın cildinde boncuk boncuk ter oluşur... ve sonra titremeler başlar. Kurbanın çeneleri birbirine vurur ve üstünün örtülmesi için yalvarır... Ateş yeniden yükselince örtüleri tekmeleyip üstünden atar. Hastanın derisi yavaş yavaş sararır ve ağız içinde oluşan lekeler kanamaya başlar. Mide bulantısı gelir, geçer ve tekrar gelir. Yatağın yanında kan ve sindirim sıvılarından

ibaret siyah renkli kusmuk için bir kova hazırdır. Hastaların üçte ikisi kurtulur... ve bağışıklık kazanmış olur. İyileşemeyenlerde sararmış deri gittikçe daha da sarılaşır. Yapılan testler, proteinin böbrek zarlarından geçerek kan damarlarından sızdığını ve idrara geçtiğini gösterdiğinde son yakındır. Kısa bir süre sonra böbrekler çalışmaz olur ve idrar kesilir. Böbrekler iflas ettiğinde, umut da tükenir. Perişan edici hıçkırık başlamıştır... Hasta şanslıysa, o anlarda komaya girer. Eğer o kadar şanslı değilse, bilinc kaybolur, deliryum yerleşir ve hasta altıncı ile dokuzuncu gün arasında gelen ölümün hemen öncesine kadar yaşadığı kâbuslarda bağırıp çağırır.”

Kökenler

Kristof Kolomb Yeni Dünya'ya ayak basmadan önce sarıhummanın, batı yarım kürede bulunmadığı anlaşılmaktadır. Gerçekten de batı yarım kürede kayıtlara geçen ilk sarıhumma salgını 1648'de Yucatan, Küba ve Barbados'ta görülmüştür. Sarıhumma 1690'larda, özellikle nüfusları hastalığın bulaşmasını kolaylaştıracak kadar yoğun olan liman şehirleri Charleston, NewYork ve Philadelphia'da olmak üzere, Kuzey Amerika'da görülmektedir. 1693'te Barbados'tan gelen İngiliz donanmasının ulaştığı Boston'da bir salgın oldu. 1699'da Philadelphia ve Charleston'da ve 1702'de NewYork'ta salgınlar ortaya çıktı. 1763 ile 1792 arasında İngiliz kolonilerinde sarıhumma görülmemektedir; 1793'te Batı Hint Adaları'nda ve Haiti ile Santo Domingo Adası'nda salgınlar yaşandı. Üç aylık bir dönem içinde 41. Piyade Alayı ve 23. Muhafız Alayı'ndaki İngiliz askerlerinin yüzde 44'ü Santo Domingo'da hayatlarını kaybetti. Hastalığın istila ettiği bölgelerden kaçanlar sarıhummayı çeşitli limanlara taşıdı ve özellikle bunlardan biri olan Philadelphia o yaz büyük bir darbe aldı: 60.000 kişilik nüfusun 5.000'i ölmüştü. O zamanlar Philadelphia ABD'nin başkentiydi ve siyasi liderler George Washington, John

Adams, Thomas Jefferson ve Alexander Hamilton bu yıkıcı kırana tanık olanlardandı. Eylölde Maliye Bakanlığı'ndaki altı memur sarıhummaya yakalanıp diğer beşi New York'a kaçınca ve posta idaresinde çalışan üç kişi ve gümrük idaresindeki yedi görevli hastalanınca Federal Hükümet çalışmalarını durdurmak zorunda kaldı. George Washington, Mount Vernon'a kaçtı, memurların ve tüm Savunma Bakanlığı'nın Philadelphia dışına taşınması talimatını verdi.

Karantina uygulamasına karşın, sarıhummanın yayılması durdurulamadı. Halk sağlığı yetkilileri hastalığın bölge dışından gelmediği, rıhtımda çürüyen kahveden ve sokaklardaki çöplerden yükselen miyasmanın (kirli hava) bir sonucu olduğu düşüncesindeydi. O sırada hazine bakanı olan Alexander Hamilton sarıhummaya yakalanarak Philadelphia'yı terk etti, NewYork'a girişine izin verilme-yince de eşiyle birlikte kayınpederiyle yaşamak üzere New-York'un kuzeyindeki Green Bush'a gitti. Green Bush'ta, giysileri ve bavulları yakılana ve arabaları dezenfekte edilene kadar Hamilton ve eşi askerlerin gözetiminde tutuldu.

Sarıhumma gemilerle limandan limana taşınarak dünya yayılıyordu: 1686'da Brezilya'da, 1690'da Martinik Adası'nda, 1730'da İspanya, Cadiz'de ve daha sonra Fransa, Marsilya'da ve Galler, Swansea'de (1878) görüldü. İngiltere'deki Greenwich Hastanesi personeli, hastalığın bulaşıcı olduğunu bilerek (fakat gerçek etkeninden habersiz) sarıhummalı hastaları tecrit etti ve hastanedeki diğer hastaları uyarmak için bu hastalara üzerlerinde sarı yama bulunan ceketler giydirdi. Hastalara "Sarı Ceketliler" lakabı verilmişti ve hastalık uzun bir deniz yolculuğu sırasında gemide ortaya çıkarsa, İngilizler, bulaşıcı bir hastalık nedeniyle geminin karantinaya alındığını belirten sarı bir bayrak (Sarı Jack) çekerlerdi. Neden sarı? Uluslararası bayrak kodunda sarı Q harfinin yerini tutar, sarı renk karantinayı (quarentina) belirtmek için kullanılmıştır.

Sarıhumma, en önemli ve öncelikli belirtisi sarılık olduğundan Bronz John veya Safran Renkli Bela olarak da adlandırıldı. 1800'ler boyunca, "Bronz John'un giriş kapısı" olarak adlandırılan New Orleans'ta 39 salgın oldu. 1820'lerden sonra hastalık, Mason-Dixon hattının güneyindeki bölgelerle sınırlı kaldı. Yaklaşık olarak köleliğin kaldırıldığı dönemden beri Kuzey'in sarıhumma diye bir derdi kalmamıştı. Ancak, Latin Amerika'dan gelenlerin en önemli giriş limanı olan New Orleans'ta 1790 ile İç Savaş arasındaki zaman diliminde nerdeyse her yaz salgınlar ortaya çıktı. Sarıhummanın etkeni ve bulaşma yolu bilinmediği için Güney Amerika'da bir yaşam biçimi olarak kabul edilmişti. Birleşik Devletler'de sarıhumma salgınları, kölelik tartışmalarının yoğun olduğu 1850'de zirveye ulaştı. Kimileri bağışık Siyahların ayaklanmasından korkuyordu; kimilerine göre sarıhumma, kölelik taraftarı Beyazlara Tanrı'nın verdiği bir cezaydı ve kimileri de sarıhummanın Siyah işçiler arasında daha az yıkıcı olması nedeniyle Güney'deki tarım sistemi açısından köleliğin iyi bir şey olduğunu iddia ediyordu. Safran renkli beladan duyulan korku, kıyılarda yaşayan pek çok kişinin kaçmasına neden oldu. Maddi durumları elverenler "hastalıklı mevsim" denen yaz boyunca Güney'i terk etti. Sarıhumma, Amerika'nın güneyinde kışların soğuk ve buzlu geçtiği bölgelerde kış mevsiminde görülmezdi... Ancak, her yaz Latin Amerika'dan ve Afrika'dan geri gelirdi. Güney'de, sarıhummanın ilginç bir örüntüsü vardı: (i) Şehirlerle sınırlıydı; (ii) Yeni gelen göçmenleri ve kuzeylileri etkiliyordu, çünkü yerel halk gibi bağışık değillerdi; (iii) Doğal bağışıklıkları olan Siyahlar nadiren etkileniyordu. Sonuç olarak, sarıhummanın esas etkili olduğu kesim, Güney'in kırsal değil, kentsel alanlarıydı.

Yüksek mortalitesi ve ağır belirtileri ile sarıhummanın epidemik doğası, diğer hastalıklardan daha dikkat çeki-

ciydi ve Kuzey basınında geniş yer buldu. Sonuç olarak, Kuzey’de yaşayanların çoğunun sahip olduğu Güney’e ilişkin olumsuz düşüncelerin şiddetlenmesi Kuzey’den Güney’e göçlerin olmamasına ve salgın mevsimi olan yaz boyunca Güney’de insanların işlerine daha az gitmelerine yol açtı. Sarıhumma tuhaftı, egzotikti, yabancıydı, berbattı, dehşetliydi, korkutucuydu ve Güney’e mahsus, bu bölgeyle sınırlı bir hastalıktı. Sarıhumma (sıtma, çengelli solucan ve pellagra ile birlikte) Birleşik Devletler’in güneyinin, hem bölge hem de halkıyla, ülkenin geri kalanından açıkça farklı olduğu düşüncesini güçlendiriyordu. Ancak bu hastalıkların kökü 1900’lerin ortalarında kurutulduktan sonra bu algı değişecekti.

Kontroldeki Yetersizlik ve Louisiana’nın Satın Alınması

1803’te, Birleşik Devletler Louisiana’yı Fransızlardan 15 milyon dolar karşılığında satın aldı. Burası bir taraftan Mississippi Nehri ile Kayalık Dağlar arasını bir taraftan da Kanada’dan Meksika Körfezi’ne kadar olan yaklaşık 2.145.000 km²’lik bir alanı kapsıyordu. Bugün burada 15 eyalet vardır. 1682’de elli kişilik bir ekibe öncülük eden Fransız kâşif Robert La Salle, Büyük Göller bölgesinden başlayarak Mississippi Nehri’ne dek uzanmış ve tüm Mississippi Vadisi için Fransa adına hak iddia etmişti. Kâşif La Salle bölgeye kralı XIV. Louis’ye ithafen Louisiana adını vermişti. Fransız kolonisi Louisiana’nın başkenti 1718’de New Orleans’tı. Koloniden elde edilen gelir Fransızları hayal kırıklığına uğratmış, bu nedenle 1762’de ticaret haklarını İspanyollara devretmişlerdi. Fransız ve İspanyol yerleşimciler arasındaki pek çok çatışmadan sonra İspanya 1769’da tüm kontrolü ele geçirmişti. 1795’te tarımı ve işlenmesine başlanan şeker pancarı 1800’e gelindiğinde en kârlı ürün olmuştu. Şeker kamışı Louisiana’yı ihya etmişti.

Amerikan İş Savaşı sırasında İşpanya, Kıta Kongresi'ne m¼cadele içindeki kolonilere Missisippi Nehri ¼zerinden taşınacak y¼kler iēin New Orleans'ın ikmal ¼ss¼ olarak kullanılmasına izin verdi. 1800'de Fransa, Louisiana'nın geri verilmesi konusunda İşpanya'yı gizlice ikna etti. İşpanya'nın Amerikalılara ¼r¼nlerini vergisiz olarak New Orleans'ta depolama ve sonra bunları Avrupa ve diēer yerlere ihraē etme iznini vermiş olmasından dolayı bu durum, yeni başkan Thomas Jefferson'ı zor durumda bıraktı. Hemen hemen bu d¼nemlerde İşpanya'nın Florida da dahil olmak ¼zere kolonilerinin bir kısmını Fransa'ya devredeceēi s¼ylentileri dolaşıyordu. Bu gerēekleřirse, Fransızların Amerikalıların Meksika K¼rfezi'ne, ¼zellikle de New Orleans'a erişimlerini engellemelerinden korkuluyordu. 1801'de Jefferson'ın dışışleri bakanı James Madison İşpanya ile Fransa arasındaki anlaşmadan haberdar oldu, fakat devredilecek topraēın miktarı bilinmiyordu. Birleşik Devletler bu devir işlemini engellemeye ēalıřsa da, Napol¼on Bonaparte Birleşik Devletler'i geri ēevirdi. 1802'de İşpanyol vali, muhtemelen Napol¼on'un baskısıyla, Amerikan ¼r¼nlerinin New Orleans'ta depolanması hakkını geēici olarak askıya aldı. Birleşik Devletler, savaşın eřiēine geldiēi Fransa'yı limanı ele geēirmek ¼zere New Orleans'a 50.000 asker g¼ndermekle tehdit etti. Ancak sonuēta bir toprak anlaşması saēlandı; savaşı ¼nleyen sarıhumma olmuştu.

1697'de Fransa Haiti'nin batısında bir koloni oluştururken, İşpanyollar da adanın doēu b¼lgesini almıştı. Haiti en ¼nemli şeker ¼reticisiydi, ē¼nk¼ bu emek yoēun işte Afrika'dan getirtilen k¼le iřēiler kullanılıyordu. 1791 ve 1794'te k¼le ayaklanmaları oldu ve liderlerden Francois l'Ouverture –o da k¼le bir anne babanın oēluydu– kendisini Haiti valisi ilan etti. Napol¼on otoritesini ortaya koymak zorundaydı, fakat Haiti'nin ēok ¼nemli olmasının başka bir nedeni vardı: Louisiana'yı işgal etmek ve sonucunda

Napoléon'un Kuzey Amerika İmparatorluğu'nu kurması için harekât toplanma bölgesi olabilirdi. Bu, tabii İngilizlerin Kuzey Amerika'daki çıkarlarıyla çatışırdı. 1801'in sonlarına doğru Napoléon, ayaklanmanın bastırılması için damadı General Victor Emanuel Le Clerc'in komutasında iyi donanımlı 20.000 askeri Haiti'ye sevk etti. 1802 başlarında karaya çıkan Fransızlar birkaç çarpışmanın ardından kontrolü ellerine geçirdi. Ancak, isyancı güçlerle hâlâ küçük çaplı çatışmalar sürüyordu ve hasta sayısı Le Clerc'i kaygılandırıyordu: Hastanede yatanların sayısı çoktan 1200'ü bulmuş ve Nisan ayıyla birlikte sayıda büyük artış olmuştu. Hastalığın nedeni sarıhummaydı ve çok geçmeden askerlerin üçte biri hastalandı. Haziran ayında günde 30-50 Fransız ölüyordu. Ekim ayında Le Clerc de sarıhummadan hayatını kaybetti. 1803'e gelindiğinde hastalık 20.000 askerin hayatına mal olmuştu ve Fransızlar vazgeçti. Haiti'ye sevk edilen Fransızların sadece 3000'i hayatta kalmıştı; silah arkadaşlarından 50.000'inin öldüğü tahmin edilmektedir. 11 Nisan 1803'te Napoléon maliye bakanı Talleyrand'a, Amerika'yla mücadeleyi göze alamayacağını ve İngilizlerin bölgeyi ele geçireceğinden veya kendine karşı bir Anglo-Sakson ittifak oluşturabileceklerinden korktuğunu söyledi. Napoléon, Louisiana üzerindeki hak iddiasından vazgeçti. Louisiana Alımı Antlaşması 2 Mayıs 1803'te imzalandı.

Haiti kolonisi, Fransız kolonilerinin en zenginlerinden biri olmuştu; 1789'da 520.000 olan nüfusundan 1804'te geriye tek bir Beyaz kalmamıştı. Nüfusun tamamı 10.000 melez ve 230.000 Siyahtan oluşuyordu. Fransızlar neden sarıhummadan kırılmıştı? (i) Hastalıkla daha önce karşılaşmamışlardı; (ii) Yerli halk bağışıklı ve hastalık için rezervuar niteliğindeydi; (iii) İklim hastalığın bulaşması için uygundu; 1802-1803 dönemi hayli yağışlıydı; (iv) İsyan sırasında kentlerin çoğu yanmış yıkılmıştı ve hasta-

neler ve tıbbi malzemeler kullanılmaz haldeydi; (v) Sıcak, nemli iklim Fransızları aşırı zorlamıştı; (vi) Fransızlar, bulaşmanın daha mümkün olduğu alçak rakımlı alanlarda kalmıştı. Belki de en önemlisi, o zaman kimse sarıhummanın ne olduğunu veya yayılmasının nasıl durdurulacağını bilmiyordu. Bulaşma sorununun çözümü için, başka bir yüzyılın gelmesi ve Walter Reed ile Sarıhumma Komisyonu'nun yönettiği deneylerin sonuçlarının elde edilmesi gerekiyordu.

Sarıhummaya “Yakalanma”

1900'e kadar sarıhummaya nasıl yakalandığı bilinmiyordu. Ancak, sarıhummalı hastalarla yakın ilişkide olan hemşireler ve diğer kişiler nadiren hastalığa yakalanıyorlarsa da hastalığın bulaşıcı olduğu ve çarşaf, giysiler ve benzeri cansız cisimlerle bulaştığı düşünülüyordu. Buna bağlı olarak, pek çok insan –hekimler dahil– hastaların giysileri ve çarşaflarıyla temas sonucu hastalığa yakalanmaktan korkuyordu.

1802 başında, Pennsylvania Üniversitesi'nden tıp öğrencisi Stubbins Ffirth sarıhummanın bulaşıcı olmadığı düşüncesiyle deneylerin en cüretkârlarına (bazıları en aptalcası ve en tehlikelisi diyeceklerdir) girişti. Stubbins Ffirth, “ticarete ket vuran, tarıma zarar veren, emekleri heba eden ve üreticileri, fabrikaları sıkıntılara sokan anlamsız karantina yasalarının düzeltilmesini ve değiştirilmesini sağlamak üzere” kendi üzerinde deneyler gerçekleştirdi. Sarıhummalı bir hastanın siyah kusmuğuyla kaplanmış bir yatakta bütün gece uyuduğunda, siyah kusmuğu kendi oluşturduğu yaraya sürdüğünde, gözüne damlattığında, bu kusmuğun buharını soluduğunda, hatta kusmuğu yuttuğunda sarıhummaya yakalanmadı. 1804'te şöyle yazıyordu: “İnsandan insana bulaşması çok şüpheli görünüyor. Çıkartılarla kirlenmiş

maddelerle bulaşması ise mümkün değil.” Buna karşın, Ffirth’in sarıhummanın nasıl bulaştığını değil de nasıl bulaşmadığını gösteren ve insanların kendilerini safran renkli beladan korunma yolunu göstermeyen çalışması Philadelphia’daki tıp uygulamalarında hiç etkili olmadı. Aksine, Philadelphia’daki öncü hekimlerden Benjamin Rush, sarıhummayla karşılaşıldığında yapılacak en iyi şeyin şehri terk etmek ve havanın temiz olduğu kırsal bölgelere gitmek olduğunu söyledi. Rush, “Hastalıktan korunmanın tek yolu var, o da sıvışmak,” diyordu.

Sarıhumma Küba’da endemik olduğu için, Küba’yla ticari ilişkiler içindeki bütün ülkeler tehlike altındaydı. Ayrıca, Birleşik Devletler De Lesseps’in firmasından başarısızlıkla sonuçlanmış Panama Kanalı projesini almaya niyetliyse bu işin üs olarak kullanacağı Küba’nın “sarıhummadan azade” olması gerekirdi. 1898’de İspanyol-Amerikan Savaşı çıktığında ve savaşın Küba topraklarında olacağı aşikâr olduğunda, sarıhumma askerlerin en önemli meselesi oldu. 1900’de ABD ordusu dört üyeli bir ekibi – Sarıhumma Komisyonu– hastalık etkenini araştırmak üzere Küba’ya yolladı. Komisyon başkanı Binbaşı Walter Reed idi. İlk işleri İtalyan patoloğ Guiuseppe Sanarelli’nin öne sürdüğü “sarıhummanın etkeni *Bacillus icteroides*, yani sarılık mikrobudur” iddiasını (1897) doğrulamak ya da çürütmekti.

Sanarelli Paris’te Pasteur Enstitüsü’nde öğrenim görmüş, gözü pek ve yetenekli bir mikrop avcısıydı. Brezilya ve Uruguay’da çalışırken sarıhummalı kişilerin kanında bir bakteri buldu. Koch postülatlarına uygun olarak “mikrobu” laboratuvarında üretti ve sonra beş Güney Amerikalı’ya enjekte etti; bunlardan üçünde sarılık oluştu ve hayatlarını kaybettiler. Çalışması bir kilometre taşı niteliğindeydi ve bu keşfi için sayısız ödül aldı. Ancak, Sanarelli insanları izinleri olmaksızın enfekte ettiği için, yöntemini aynı coşkuyla kar-

şılamayanlar da oldu. Zamanın önde gelen hekimlerinden William Osler o denli sıkıntılıydı ki şöyle yazmıştı: “İzin alarak da olsa bir insana çok etkili bir zehri bile bile enjekte etmek sadece mantıksızlık değil bir suçtur.”

Sarihumma kurbanlarının kanlarının Komisyon tarafından incelenmesi (yine Koch postülatlarına uygun olarak) *B. icteroides*’in sarıhumma etkeni değil, “kirpi kolerası” bakterisi olduğunu gösterdi. Sanarelli’nin kültürlerinde üremesinin nedeni, dikkatsiz uygulanmış teknikti –Sanarelli ellerini yıkamayı unutmuş ve kan örneğini kontamine etmişti. Daha sonra Komisyon dikkatini Küba doğumlu hekim Carlos Finlay’ın kuramına çevirdi; Philadelphia’da Thomas Jefferson Tıp Fakültesi’nde eğitim gören Finlay hem bu şehirdeki 1853 salgınında hem de Küba’da hastalığa şahit olmuştu. 1855’te mezun oldu ve 1857’de Havana’da pratisyen olarak çalışmaya başladı. Finlay, 1881’de sarıhummayı bir sivrisineğin bulaştırdığını ileri sürdükten sonra on dokuz yıl boyunca dişi *Aedes* sivrisineklerinin sokmasıyla insanı enfekte etmeyi başaramadığı 104 deney gerçekleştirdi. Bu yüzden, bulaşmayla ilgili önerisi büyük bir güvensizlik yaratmıştı. Sarihumma kılcal damarları etkilediği için Finlay, bulaşmadan kan emici bir aracının sorumlu olması gerektiğini sezmişti! (Aslında, Finlay’ın teorisi hiç de yanlış değildi; sadece bir zamanlama sorunu vardı: Deneylerde kullandığı sivrisinekler enfeksiyonu bulaştırmamıştı, çünkü sarıhummalı bir hastada beslendikten sonra sivrisineklerin gönüllüyü ısırmasından evvel yeterince zaman geçmesi için beklememişti.)

Deneysel bir kanıt bulunmamasına rağmen Finlay’ın inancı, diğer araştırmacıların hastalık vektörü olarak “kan emicilerin” rol oynadığını gösteren çalışmalarıyla tutarlılık gösteriyordu. 1878’de Patrick Manson, fil hastalığını (elefantiyaz) sivrisineklerin bulaştırdığını buldu. 1892’de Theobald Smith ve Frederick Kilbourne sığırlarda kırmızı

su hummasını kenelerin bulaştırdığını, 1894'te David Bruce Afrika uyku hastalığının çeçe sinekleri tarafından bulaştırıldığını gösterdi ve 1897'de Ronald Ross, Manson'ın fikirlerinden hareketle sıtmanın vektörünün sivrisinek olduğunu keşfetti. Sarıhumma Komisyonu çalışmalarına başladığında mevcut durum buydu. O zamanlar, insan dışında sarıhummaya duyarlı olduğu bilinen bir hayvan yoktu. Bu nedenle Finlay'ın hipotezini sınamak için gönüllülere gereksinim vardı. Deneylere katılmaları karşılığında gönüllülere 100 dolar ödeniyor ve sarıhummaya yakalanırlarsa 100 dolar daha veriliyordu. Sivrisinekler (*Aedes aegypti*), daha önceden bir sarıhumma hastasıyla ya da başka kan hastalığı (örneğin sıtma) olan bir kişiyle temas etmemiş olmaları için Finlay'ın sağladığı yumurtalardan yetiştiriliyordu. İlk deneyde, hemen deneyden önce sarıhummalı bir hastadan kan emen sivrisinekler tarafından sokulmuş dokuz kişi bulunuyordu; hiçbiri hastalanmadı. İkinci deneyde, Komisyon üyelerinden James Carroll, on iki gün önce sarıhummalı bir hastadan kan emmiş bir sivrisinek tarafından ısırılmaya gönüllü oldu. İki gün sonra sarıhummanın erken belirtileri görüldü ve dört gün sonra ateş, baş ağrısı, dişetlerinde şişme ve sararan deri ile hastalık tam seyrini gösterdi. Kanında sıtma parazitleri görülmediğinden sarıhumma mikrobunun Carroll'un vücuduna sivrisineğin ısırmasıyla girdiği düşünüldü. Carroll sağlığına kavuştu; ancak hastalanmadan önce sarıhumma hastalarıyla temasta olduğu için hastalığın sivrisinekle bulaşmamış olması, sivrisineğin rastlantısal bir faktör olması muhtemeldi. Bu nedenle, hastalarla teması olmamış başka bir Komisyon üyesi (Jesse Lazear) ve genç bir asker (William Dean) kendilerini sivrisineklere ısırttılar. Beş gün sonra Lazear hastalanmaya başladı, hastalık hızla ilerledi ve hasta on ikinci günde kaybedildi. Asker de sarıhummaya yakalandı, fakat ölmedi. Sadece iki ay sonra ve üç örnekle çalışırken Reed şöyle yazmıştı: "Sivrisinek

sarıhumma etkeni için ara konak rolü oynuyor ve hastalığın sadece sivrisinek ısırmasıyla ortaya çıkması çok yüksek bir olasılıktır.” Reed’in vardığı sonuçlar küçümsenmiş ve gazeteciler sivrisinek hipoteziyle alay etmişti. 2 Kasım 1900 tarihli *Washington Post*’taki haber şöyleydi: “Basında sarıhummayla ilgili şimdiye dek yer alan çok sayıda aptalca ve anlamsız saçmalıklar arasında kuşkusuz en aptalca olanı, sivrisinek hipotezi kapsamında ortaya atılan iddia ve teorilerdir.”

Reed, eleştirilere yanıt olmak üzere, sarıhummanın bulaşmasından kirliliğin değil sivrisineğin sorumlu olduğuna dair kesin kanıt bulma azmiyle Kasım sonunda Küba’ya döndü. Kirlilik hipotezini incelemek üzere yedi gönüllü, sivrisineklerin içeri girmesinin kapı ve pencerelerine tel takılarak engellendiği küçük bir eve yerleştirildi. Gönüllülere daha sonra, sarıhumma hastalarına ait kanlı kusmuk ve dışkı bulaştırılmış giysiler giydirildi ve aynı şekilde kirletilmiş şiltelere, sarıhummadan ölmüş hastaların kullandığı pijama ve giysiler içinde yatırıldılar. 63 gün sonunda hiçbiri hastalanmadı. Sivrisinekle bulaşmayı sınamak içinse başka bir ev kullanıldı. Ev, sivrisineklerin bir bölümden diğerine geçişini engelleyen ince bir tel kafesle iki bölüme ayrılmıştı. Bölümlerden birine, daha önceden sarıhummalı hastaları ısırılmış 15 sivrisinek bırakıldı ve gönüllüleri ısırmaları sağlandı; diğer bölümdeki gönüllülerin sivrisineklerle teması olmadı. Gönüllüler daha sonra sineklikli bir çadıra nakledilerek gözlem altına alındılar. Sadece sivrisineklerle teması olan gönüllülerde sarıhumma görüldü. 15 Aralık 1900’de Reed sağlık bakanıyla irtibata geçerek, “Teori kesin olarak kanıtlanmıştır,” dedi. Bunun, Sarıhumma Komisyonu’nun bir teoriyi kanıtlanmasından daha büyük bir önemi vardı; böylece hastalığın kontrol altına alınmasının etkili bir yolu bulunmuştu: Havana’da sıhhi tesisat başmühendisi olan William Gorgas, sarıhumma vakalarının sayısını 1900’de

1400 iken 1902'de sıfıra indiren sivrisinekle mücadele önlemlerini başlatabilmişti.

Sarihumma Komisyonu sarıhumma vektörünü tanımlayarak hastalığın yayılmasını kontrol altına alacak halk sağlığı önlemlerini hayata geçirdi. Komisyon ayrıca, tıbbi gözlemciler ile gönüllüler arasındaki anlaşmayı da resmiyete döktü. İnsanlar üzerinde yaptıkları deneyler etik sorumlulukların kılavuzluğunda yönetildi ve bu tutumları günümüzdeki aydınlatılmış onam uygulamasının öncüsü olurken Nürnberg kodunun oluşturulmasında da kullanıldı. (Tuskegee Frengi Araştırması'nda olduğu gibi, insanların kobay olarak kullanıldığı durumlarda ne yazık ki her zaman aydınlatılmış onam uygulamasına başvurulmamıştır.)

Sarıhumma Komisyonu tarafından yürütülen deneyler, doğal bulaşmanın olması için dişi *Aedes* sivrisineğinin, hastalığın ilk 3-4 günü içinde sarıhumma kurbanlarından beslenmesi ve sivrisineğin enfeksiyonu bulaştırabilmesi (enfektif olması) için virüsün sivrisinekte 10-12 gün kalması gerektiğini açıkça göstermiştir. Sivrisinek artık yaşam boyu enfektif kalacaktır. Enfekte bir sivrisinek tarafından ısırıldıktan sonra 3-6 gün içinde ateş yükselir.

Afrika'ya özgü sivrisineklerden *Aedes* durgun sularda, küçük su birikintilerinde –fıçılar, sarnıçlar, su depoları veya teneke kutular yumurtalarını bırakmak için mükemmel yerlerdir– üreyen çok evcil bir türdür. Okyanusu gemilerle geçip liman kentlerine girerek, sıcaklığın daima 22°C'nin üstünde olduğu pek çok yerde yerleşmiştir. Afrika için endemik olan sarıhumma, köleleri taşıyan ticaret gemileriyle başka yerlere ulaşmıştır. Bu siyahi Afrikalılar enfekte olmakla beraber hastalığa dirençliydi ve kanları sivrisinekler için enfeksiyon kaynağıydı. Sivrisinek-insan ilişkisinin bu tuhaf yapısı, sarıhumma taşıyan sivrisineklerin haftalarca hatta aylarca gemide kalabilmesini sağlıyordu; sarıhumma

vakalarının bulunduğu karada ise sivrisinekler etkin bir vektör rolü oynuyordu. Sarıhumma, ancak yıl boyunca sivrisineklerin var olabilmesini mümkün kılacak kadar sıcak iklimlerde endemik olabilir.

Başarılı Kontrol ve Panama Kanalı'nın Yapımı

Britanya İmparatorluğu, iki büyük kraliçenin yönetimleri arasında var olmuştur: I. Elizabeth (hd. 1558-1603) ve Victoria (hd. 1837-1901). Tahakkümünün temelinde kısmen, İngilizlerin tüm dünyada stratejik noktaları kontrol etmeleri sayesinde denizleri hâkimiyetleri altına alma becerileri yatıyordu. Bu limanlar sadece erzak, kömür temini ve gemilerin tamiri için değil, aynı zamanda askeri amaçlarla da kullanılmıştı. Bunlardan ilki Cebelitarık'tı; sonra buna Capetown, Hong Kong, Singapur, Seylan, Falkland Adaları, Aden ve Süveyş eklendi. Akdeniz'i, Kızıl Deniz'i ve Hint Okyanusu'nu kontrolleri altına alan İngilizler Panama kıstağını ellerinde tutamamıştı; bunun nedeni topraklar veya kaleler değil, bir sivrisinek ve bir virüstü.

Ferdinand de Lesseps'in Süveyş Kanalı'nı inşa etme (1859-1869) başarısı Fransızları Panama Kanalı'nı yapmak konusunda cesaretlendirmişti. (Akdeniz ile Kızıl Deniz'i bağlayan ve uzunluğu sadece 100 mil olan Süveyş Kanalı, İngiltere ile Hindistan arasındaki yolu 6000 mil kısaltmıştır.) Fransızlar, De Lesseps'in Compagne Universelle du Canal Interoceanique adlı şirketi için maddi kaynak yaratmış, Panama Kanalı'nı inşa etmek üzere Kolombiya'dan arazi hakkını devralmış ve 1855'te New Yorklu bir grup yöneticinin 5 milyon dolara inşa ettirdiği Panama Demiryolu'na 20 milyon dolar karşılığında sahip olmuşlardı. Kazı işleri 1882'de başlasa ve yedi yılda 76 milyon metreküp toprak kazılmış olsa da, kötü yönetim, beceriksizlik, hırsızlıklar ve hastalık nedeniyle iş tamamlanamadı. Fransızlar

sarıhummanın bulaşma yolunu bilmiyorlardı; bahçelerde kullandıkları ve karıncaları engellemek amacıyla barakaların ve hastane yataklarının ayaklarına koydukları büyük kapların içindeki durgun suyla hastalığın yayılmasına istemeden katkıda bulunuyorlardı. Bu su kapları *Aedes* sivrisineklerinin üremesi için son derece uygun yerlerdi. 1882'de Fransız ve Avrupalı mühendis ve işçilerden 400'ü hayatını kaybederken, ertesi yıl sarıhumma ve sıtmadan ölenlerin sayısı 1300'ü buldu. Aslında, herhangi bir zamanda iş gücünün üçte birinin sarıhumma nedeniyle hasta olduğu tahmin edilmektedir; 1884'te sayıları 19.000'den fazla olan işçilerden 7000'i hastaydı. Panama Kanalı inşa projesini Fransızların yönettiği sürede 22.000'den fazla işçi ölmüştür. Şubat 1889'da De Lesseps'in şirketi Compagnie Universelle du Canal Interocéanique iflas etti.

California'da yaşanan altına hücum dönemi, Birleşik Devletler'de daha 1849 yılında Atlas Okyanusu ile Büyük Okyanus'u birbirine bağlayan bir kanalın yapılması fikrini uyandırmış ve 1898 İspanyol-Amerikan Savaşı'nda, Atlantik filosunu desteklemek üzere gemileri San Francisco'dan Küba'ya göndermenin zorluğu nedeniyle okyanuslararası bir kanal daha da cazip hale gelmişti. (New York'tan San Francisco'nun uzaklığı kanal yoluyla 5200 mildir. Oysa kanal olmaksızın bu mesafe, gemilerin Güney Amerika'yı dönmeleri gerekmesinden dolayı 13.000 mile çıkar.) 1899'da Kongre, toprak anlaşmasını müzakere etmek üzere bir komisyon görevlendirdi ve Fransızlar haklarını ve tren yolunu 40 milyon dolar karşılığında sattı. Ancak Kolombiya, ödemenin 10 milyon dolarının peşin, kalanın yılda 250.000 dolar olarak yapılmasını öngören anlaşmayı imzalamayı, miktarın çok düşük olması gerekçesiyle reddetti. Bir grup Panamalı, Panama'nın kanaldan kaynaklanacak ticari çıkarları kaybedeceği kaygısına kapılırken Fransızlar da kanalı Birleşik Devletler'e satamayacakları

endişesine kapıldılar. Fransızları arkalarına alan Panama-lılar, Birleşik Devletlerden de cesaret alarak Kolombiya'ya karşı ayaklandı. Birleşik Devletler, Panama Demiryolu'nu korumak üzere Kolombiya ile imzalanmış olan 1846 tarihli anlaşma uyarınca askeri birliklerini gönderdi. Kolón'da karaya çıkan deniz piyadeleri Kolombiyalı askerlerin devrimin merkezi olan Panama City'ye girmelerini önledi. 6 Kasım 1903'te Birleşik Devletler, Panama Cumhuriyeti'ni tanıdı ve iki hafta sonra da Birleşik Devletler'e Kanal Bölgesi'nin (16 km genişliğinde 80 km uzunluğunda bir alan) daimi ve özel kullanım hakkını veren Hay-Bunau-Varilla Anlaşması imzalandı. Doğrudan Panama ile anlaşılan Birleşik Devletler, 10 milyon dolar peşin ödemenin yanı sıra 1913'ten başlayarak her yıl 250.000 dolar ödemeye başladı. Birleşik Devletler Panama'nın bağımsızlığını da taahhüdü altına aldı.

İnşaat 1907'de başladı ve 1914'te kanal tamamlandı. 160 milyon metreküp toprak kazıldı. Kanal inşaatında, çoğu Britanya Batı Hint Adaları'ndan gelen Siyahlar olmak üzere 43.400'den fazla insan çalıştı. İnşaatın maliyeti 380 milyon dolardı. 1936'da Birleşik Devletler'in Panama'ya ödemesi gereken miktar 430.000 dolara çıkmış, 1955'te 1.930.000 ve 1970'lerde 2.328.000 dolara ulaşmıştı. 1960'larda yaşanan ayaklanmalar sonucunda yeni imtiyazlar verildi. Panama, giderek kanalın kontrolünü daha çok ele geçirdi ve 31 Aralık 1999'da tüm kontrol bu ülkeye geçti.

Panama Kanalı inşaatı, başta sarıhumma olmak üzere, sivrisineklerle bulaşan hastalıkların yarattığı sorunlardan önemli ölçüde etkilendi. Mart 1901'de, kanal projesinin sıhhi tesisat mühendisi Binbaşı William C. Gorgas, sivrisinekleri ve üredikleri yerleri yok etme önlemlerini devreye sokarak Havana'da gösterdiği başarıyı tekrarladi. Kanalın inşaatı sırasında tüm sarıhumma hastaları tel kafeslerle korunmuş odalarda tutuluyordu. İşçiler de bakır tel kafesli evlerde

kalıyorlardı. Drenaj ve gazyağı püskürtmek, sivrisineklerle mücadelenin başlıca yollarıydı. Gorgas'ın başarısının büyüklüğü ölü sayılarına bakıldığında daha iyi anlaşılabilir. De Lesseps'in döneminde ölüm oranı 1000 kişide 176'ydı. Birleşik Devletler tarafından kanalın tamamlanmasına kadar geçen sürede tüm ölüm oranı 1000 kişide 6 oldu. Panama'da son ölümlü sarıhumma vakası 1906 yılında görüldü.

Aşı

Sarıhumma Komisyonu Sanarelli'nin *B. icteroides*'in sarıhummanın etkeni olduğu iddiasını destekleyecek bir kanıt bulamasa da, başka bir mikrobun etken olabilmesi hâlâ olasıydı. Ancak, bu mikrop bir bakteri olamazdı, çünkü sarıhumma hastalarının kan örnekleri mikroskopta incelendiğinde hiç bakteri görülmüyordu. Mikrobun doğasına ilişkin ilk kanıta Komisyon'un bir üyesinin (Carroll, mikrobiyolog) hastalığın ilk üç günü içinde bir hastadan aldığı kanı enjekte ettiği sağlıklı gönüllülerde sarıhumma oluşmasıyla ulaşıldı. Kanın Chamberland filtresinden süzülmesiyle de aynı sonucun elde edilmesi, sarıhumma etkeninin bakteriden daha küçük bir mikrop olduğunu gösterdi.

Sarıhumma Komisyonu'nun çalışmalarından yirmi beş yıl sonra sarıhumma etkeninin bir virüs olduğu gösterildi. 1927'de Rockefeller Vakfı'ndan Adrian Stokes, Johannes Bauer ve Paul Hudson hafif seyreden bir sarıhumma hastalığı geçiren Asibi isimli bir Ganalının kanının, al yanaklı şebek (Rhesus maymunu) için enfektif olduğunu buldular. Böylece, artık insan gönüllülere ihtiyaç kalmamıştı ve hastalık için bir hayvan modeli mevcuttu. Kısa bir süre sonra, New York'taki Rockefeller Vakfı laboratuvarlarında çalışan Güney Afrikalı Max Theiler virüsün beyne enjekte edilmesi durumunda beyaz fındık faresinin hastalığa duyar-

lı olduğunu buldu. Fındık faresindeki hastalık tablosu insandakinden farklıydı, ensefalit oluşuyordu ve böbrekler, karaciğer veya kalbi tutmuyordu. Theiler, fındık faresinde seri pasajlarla virüsün maymunlar için daha az virülan hale geldiğini ve pek çok pasajdan sonra da stabil olduğunu, ya da ilk kez Pasteur tarafından kuduz çalışmalarında ileri sürdüğü ifadeyle, sabitlendiğini gözlemledi. Üstelik, fareler sarıhummaya bağışık olan insan ya da maymundan alınmış serum şırınga edildiğinde virüsün ölümcül dozundan bile korunuyorlardı. Bu yöntem bir aşının üretilmesinin yolunu açabilecek olsa da, pratik değildi, kullanışsızdı ve büyük ölçekli aşılama için uygun değildi. Bu nedenle Theiler, virüsü kıyılmış civciv embriyo dokusu ile az miktarda sinir dokusu içeren doku kültüründe üretmeye yöneldi. 1937’de besiyerinde pek çok pasajdan sonra Theiler, virüsün mutasyona uğramış olduğunu ve farelerde ve Rhesus maymunlarında ölümcül ensefalit oluşturmadığını buldu. 17D suşu olarak adlandırılan bu zayıflatılmış virüs maymunlara enjekte edildiğinde, normalde ölümcül olan Asibi suşuna karşı koruyucu olan antikorların oluştuğu görüldü. Daha sonra gönüllüler –Theiler’in laboratuvarında çalışanlar– 17D suşu ile aşılandılar ve hafif yan etkilere rağmen bu kişilerde virüsü nötralize eden antikorlar oluştu. 17D suşunun sarıhumma için pratik, koruyucu bir aşı olabileceği açıktı. Gerçekten de, 17D’nin büyük miktarlarda üretilmesiyle milyonlarca kişi sarıhummaya karşı aşılanmıştır. Bu çalışmalarıyla Max Theiler “sarıhumma ve bununla mücadeleye ilişkin keşifleri” nedeniyle 1951 Nobel Ödülü’nü aldı.

Sarıhummaya karşı zayıflatılmış 17D suşuyla aşılanmanın çok etkili ve güvenli olması, bunun bazı başarılı özelliklerinin diğer hastalıklara karşı aşılar için de kullanılabileceğini akla getirdi. Diğer aşıların bağışıklığı uyaran özelliklerinin sarıhumma aşısına aktarılması için çalışmalar

sürmektedir. Ümit edilen (bugün için bu sadece bir ümittir) sarıhummanın “sırtına binerek” –ve kimerik 17D aşılarını kullanarak– sıtmaya, HIV’e ve belki de bazı kanserlere karşı güçlü bağışıklanma sağlanabileceğidir.

Sonuçlar

Sarıhumma virüsü üç bin yıl önce muhtemelen günümüzde endemik olarak kalmış olduğu Afrika’da, sivrisineklerle bulaşan diğer virüslerden evrildi. Ticari gemilerdeki insan bedenleriyle, yani kölelerle, Yeni Dünya’ya ve başka yerlere taşındı. Afrikalı kölelerin kolayca enfekte olmalarına karşın, hastalıkla uzun süreli birliktelikleri, hastalığın etkilerine karşı dirençli olmalarına yol açmıştı. Öyle ki Beyazlara, Amerikan yerlilerine ve Asyalılara oranla çok azı hayatını kaybetmiştir. Suçiçeği ve kızamık Karayip kıyılarında ve adalarında yaşayan yerli halkı vurdukça artan sayıda Afrikalı kölenin tarım işçisi olarak onların yerini alması acı bir ironidir. Sarıhummaya dirençli olmaları nedeniyle yerlilere göre siyahi Afrikalılar daha değerli hale geldikçe Afrikalı Siyahların ithalatının giderek artması, 18. ve 19. yüzyıllarda Amerika’daki sömürgeci yerleşimlerde yaşanan büyük felaketlere yol açmıştır. 20. yüzyılda sarıhumma virüsünün bulaşması ve tanımlanması üzerine gerçekleştirilen sistematik çalışmalar, vektör kontrolüyle hastalıktan korunmanın sağlanması ve aynı zamanda bir aşının geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır; yine de sarıhummanın endemik olduğu bölgelere seyahat edenler ve o bölgede yaşayanlar için, aşı olmadıkları takdirde hastalık hâlâ bir tehdit olmayı sürdürmektedir.

Grip

Genç Amerikan askeri, “tüm savaşları bitirecek savaşta” çarpışmak üzere sevk edilmişti. Tek bir kurşun bile atmasa da, düşmanın gücünden daha öldürücü bir güç tarafından yaralanmış, incinmiş olarak çaresizce bir hastane karyolasında yatıyordu. Her şey son derece masum başlamıştı: baş ağrısı, üşüme, titreme ve ateş. Eklem ağrıları nedeniyle ayağa kalkamaz hale gelmişti. Midesi bulanıyordu; terlemeye başladı ve kustu. Boğazındaki ve burnundaki mukozalar şişmişti ve inatçı bir öksürüğü vardı. Dudakları, kulakları, burnu, bademcikleri, yanakları ve parmakları, tüm vücudu mor bir renk almaya başladı. rrmenin pis kokusu burun deliklerine doluyordu; bu, ryen bedenlerin mide bulandırıcı tatlımsı kokusuydu. Ölümün nefesiydi. Aniden bütün gövdesinden kan gelmeye başladı. nce burnundan, ağzından, kulağından ve gözlerinin çevresinden damla damla akan kan bir süre sonra sele dönüşecekti. Akciğerleri paramparça olmuştu. Otopsiyi yapan doktor, askerin akciğerlerinin “erimiş frenk zm peltesine” benzediğini söyledi.

1918 sonbaharında o gün genç acemi askeri öldüren hastalık, sonraki iki yıl boyunca 22 milyon insanın daha hayatına mal olacaktı. Tümü de tedavisi olmayan gripten öldü. Grip, yazılı tarih boyunca düzensiz aralıklarla dünya çapında salgınlara yol açmış çok eski bir hastalıktır. Geçtiğimiz  yüz yılda en az on belki de yirmi küresel epidemi

–pandemi– aralarda bundan da çok sayıda daha hafif ve daha yerel salgınlar gözlenmiştir. 1889’da Rus gribi 1 milyon, 1957’de Asya gribi 2 milyon ve 1968’de Hong Kong gribi 1 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. Ancak, 1918 gribi farklıydı: En sağlıklı ve en güçlü olanlar en duyarlı görünmüş, ortaçağın Kara Ölüm’ünden ve geçtiğimiz yirmi beş yılda AIDS’in neden olduğundan çok daha fazla insanı, hem de çok çabuk öldürmüştür. Büyük bir hızla kıtalar arasında yayılmış, arkasında ölüm ve karmaşa bırakmıştır. Basın ve yetkililerinin 1919 ile 1920 arasında toplumda panik ve korkuyu hâkim kılmasının nedeninin, tehdidi abartmaları değil tam tersine salgını küçümsemeleri ve insanları bunun sadece “la grippe” olduğunu söyleyerek rahatlatmaya çalışmaları olması hayli ironiktir. Yeniden ölümcül bir grip salgını olması kaçınılmazdır. İşin zorluğu, öngörüleme-yene nasıl hazırlanılacağımızdır.

Etken

Tıbbın babası Hippokrates, MÖ 412 gibi hayli erken bir tarihte bir grip salgınından bahseder. 15. yüzyılda, soğuk bir rüzgârın bir salgın etkisi yarattığına inanılan İtalya’da hastalık *influenza di fredo* (soğukun etkisi) olarak adlandırılmıştır. Detaylı kayıtlarına ulaşılabilen ilk salgın 1580 tarihli-dir; bu salgın muhtemelen Asya’da başlamış daha sonra şehirlerde çok sayıda ölümün görüldüğü Afrika ve Avrupa’ya geçmiştir. Yüzyıllar boyunca grip epidemileri yıldızların konumlarına, zehirli buharlara (miyasma) veya hava durumuna bağlanmıştır. Fakat 19. yüzyılda hastalığın görüldüğü kişilerin boğazlarında bulunan bir bakteri (Alman mikrop avcısı Richard Pfeiffer’in verdiği adla *Haemophilus influenzae*) baş şüpheli oldu. Pfeiffer’in bakterisinin gribin etkeni olmadığının, bu bakterinin sadece bir eşlikçi olduğunun keşfedilmesi için onlarca yıl geçecekti.

1918'de Iowa'da bir veteriner yeni ufuklar açan bir gözlem yaptı: Iowa, Cedar Rapids'teki Ulusal Hayvan Yetiştiriciliği Fuarı'nda bazı domuzlarda, pek çok ülkede yaygın olan insan gribine benzer bir hastalık görüldü. Ayrıca, yine Iowa'da, kimi zaman domuzlardaki epideminin hemen ardından domuz yetiştiriciliği yapan ailelerde grip görüldüğü bildiriliyordu. Orta Batı'da domuz gribi salgınları 1922 ve 1923'te devam etti ve bu dönemde veterinerler hastalığı burun akıntıları aracılığıyla domuzdan domuza geçirmeyi başardılar. Yine de domuz gripinin etkenini bulamadılar. 1930'larda Richard Shope gribin etkeninin bir virüs olduğunu ortaya koydu. Iowa'lı bir hekim ve çiftçinin oğlu olan Shope, Iowa Üniversitesi'nde tıp eğitimi aldıktan sonra New Jersey'de Rockefeller Enstitüsü'nde Iowa'lı veterinerlerin çalışmalarını devam ettirdi. Domuzları enfekte eden bir grip virüsü suşuyla çalışarak filtre edilmiş burun salgısıyla yaptığı deneylerle virüsün domuzlar arasında bulaştırılabildiğini göstermeyi başardı. (Bu deneylerin sonuçları Pfeiffer'in bakteri fikrini saf dışı etmişti, çünkü herhangi bir bakterinin boyutları filtrenin deliklerinden geçemeyecek kadar büyüktür ve bu nedenle burun salgısı süzüntülerinde bakteri bulunamaz; bu deliklerden ancak daha küçük boyutlu olan virüsler geçebilir.)

Acaba bu domuz virüsü insanlarda enfeksiyon yapan virüsün aynısı mıydı? 1933'te İngiltere'de bir grip salgını Wilson Smith, Christopher Andrewes ve Patrick Laidlaw'a (Londra, Mill Hill'deki Ulusal Tıp Araştırmaları Enstitüsü araştırmacıları) ilk insan gribi virüsünü izole edebilme fırsatını verdi. Gripe yakalanan pek çok hasta arasında Andrewes de dahil pek çok enstitü üyesi vardı. Andrewes'e ait bir boğaz çalkantı suyu süzüntüsü, tıpkı Shope'un domuz deneylerinde uyguladığı biçimde, dağ gelinciklerinin burun deliklerine verildi, hayvanların tümü gribe yakalandı. Bu, insan gripinin etkeninin bir virüs olduğunun ilk kanıtıydı

ve Koch postülatlarına uyuyordu. Suş, Influenza A virüsü olarak adlandırıldı.

Grip araştırmalarında dağ gelincikleri şans eseri kullanılmıştı. 1800'lerin sonlarında ve 1900'lerde, av köpekleriyle tilki avına çıkan İngiliz kırsalının beyleri ve hanımefendileri, köpeklerin pek çoğunun ölmesiyle sonuçlanan gençlik hastalığı salgını –insandaki kızamığa benzer bir solunum yolları hastalığı– dolayısıyla kaygılıydılar. Bu avcı beyler ve hanımefendiler bir araya gelerek, tilki avcılarına hitap eden *Field Magazine* dergisinin abonelerinin de yardımıyla, Mill Hill'deki bir çiftlikte hasta köpeklerin izole edilerek inceleneceği gençlik hastalığı araştırmalarında kullanılmak üzere para topladılar. Mill Hill'deki araştırmaların sonucunda, 1928'de, gençlik hastalığını önlemek üzere koruyucu bir aşı üretildi; ancak, araştırmalarda köpeklerin kullanılmasının sürdürülmesi evcil hayvan sahipleri ve bilimsel deneylerde canlı hayvan kesilmesine karşı olanların itirazlarına yol açtı. Ayrıca bazı köpeklerin daha önce virüsle temasları nedeniyle bağışık olmaları araştırmaları zorlaştırıyordu. Dağ gelinciklerinin köpeklerin yerini alabileceği anlaşıncı bu sorunlar ortadan kalktı. Böylece, Mill Hill'deki laboratuvar-da Smith, Andrewes ve Laidlaw'un gençlik hastalığı virüsü araştırmalarında kullandığı dağ gelincikleri grip virüsü araştırmalarında da kullanılır oldu.

1940'ta bir insandan grip virüsünün çok farklı bir suşu izole edildi ve Influenza B virüsü olarak adlandırıldı. Daha sonra gerçekleştirilen çalışmalarda, hem Influenza A hem de Influenza B virüsünün tavuk embriyosunda üreyebildiği ve embriyoların enfekte amniyon sıvılarının tavuk kırmızı kan hücrelerini kümелendirdiği görüldü. Bu gelişmeler laboratuvar-da çok miktarda grip virüsü üretmeyi olanaklı kıldı ve inaktif bir aşı için başlangıç materyali sağladı. Buna ek olarak, kümelenme reaksiyonu grip virüsüyle enfekte olan ya da aşılınmış insan veya hayvanların serumundaki özgül

antikorlar tarafından baskılanabildiği için farklı suşlar ayırt edilebildi (tiplendirilebildi); tıpkı insanda farklı kan gruplarının (Rh, M, N, A, B, AB ve O) ayırt edilebilmesi gibi.

Grip virüsü o denli miniktir ki 10.000 tanesinin kapladığı alan bu cümlemin sonundaki noktadan daha küçüktür. Küçük ve hafif olduğu için, öksürük ve aksırıkla oluşan bir aerosol içinde kolayca yayılabilir. Bulaştırıcı aerosol bulutu içindeki her damla 500.000'den fazla virüs partikülü içerebilir. Virüs, elektron mikroskobunda 100.000 kere büyütüldüğünde dış yüzeyinde, çivi ve mantara benzeyen iki tip çıkıntı bulunduğu görülebilir. Hemagglütinin (H) adlı proteinden oluşan çivilerin arasına nöraminidaz (N) adlı başka bir proteinin meydana getirdiği mantar şekilli diğer çıkıntılar serpiştirilmiştir. Hemagglütinin çıkıntılar (H), grip virüsünün sialik asit yapısındaki konak hücre reseptörlerine tutunması için kanca işlevi görür. (Enfekte tavuk embriyon sıvısının tavuk kırmızı kan hücrelerini kümelenlendirmesinin nedeni virüs yüzeyindeki çıkıntılardaki H'lerin birlikte bir ağ yapısı oluşturacak şekilde sialik asit içeren çok sayıda kırmızı kan hücresine tutunmasıdır.) Bağlanmadan sonra, virüs konak hücreye girer, genetik materyalin (RNA) kopyası çıkarılır ve yeni virüs partikülleri oluşur. Virüsler, kendilerine konak hücreye tutunma özelliği kazandıran bir madde olan sialik asitle kaplıdır. Eğer sialik asit, virüs ve konak hücre yüzeyinde kalabilirse, yüzeylerinde H taşıyan yeni virüs partikülleri bir araya toplanır ve sinek kâğıdına yapışan sinekler gibi tutunurlar. N, yeni oluşan virüslerin sialik asit "tutkalını" çözmesini sağlar; bu işleviyle N, virüsün, konak hücreden ayrılmasını ve solunum sistemi boyunca hava yollarındaki hücreler arasındaki mukusu yararak ilerlemesini ve hücreden hücreye geçmesini olanaklı kılar. Bütün süreç –yerleşmeden serbest kalmaya kadar– 10 saat kadar sürer ve bu süre içinde 10^5 - 10^6 virüs oluşur.

Grip Kontrolünü Engelleyen Antijenik Sürüklenme ve Kayma

Kolera kontrolü, atık suların içme sularına karışmasının önlenmesine dayanır; sıtma kontrolü sivrisineklerin tümüyle yok edilmesi ve enfekte bireylerin tedavisiyle sağlanır; kızamık, kabakulak, suçiçeği, çocuk felci ve sarıhumma gibi virütik hastalıkların kontrolü virüsün izole edilmesi ve koruyucu bir aşının üretilmesine bağlıdır. Fakat grip farklıdır. Etken virüsün izole edilebilmesi ve aşının üretilmesinden yetmiş yıl sonra bile grip, düzenli aralıklarla yaşamı tehdit eden pandemilere yol açan tek enfeksiyon hastalığı olmayı sürdürmektedir. Eğer bir virüs, kabakulak ve kızamıkta olduğu gibi yüzey antijenlerini hiç değiştirmezse, vücudumuz bir enfeksiyon durumunda veya aşılandığımızda yabancı antijene karşı bağışık yanıtla –antikorlar ve hücre-sel bağışıklık– tepki gösterebilir. Hatta bir kişi aynı virüsle ikinci kez enfekte olduğunda, bağışıklık sistemi daha hızlı biçimde virüsü tanıyarak saf dışı bırakır ve enfeksiyonu önler. Grip virüsünün inatçılığı ve öngörülemez oluşu, yüzey kabuğunu değiştirebilme yeteneğinden –adeta yeni bir örtü edinir– ve bu sayede bağışıklık sistemi için görünmez hale gelmesinden ileri gelir. Sonuç olarak, şeklini istediği gibi değiştiren bu virüs, tüm dünyaya hızla yayılarak arkasında milyonlarca hasta ve ölü bırakabilir.

Grip virüslerinde, 10 proteini kodlayan 8 ayrı RNA segmenti (gen) vardır. İki farklı tipteki grip virüsü (A grubu ve B grubu) H ve N proteinlerini kodlamayan 6 gene göre birbirinden ayrılır. A grubu grip virüsleri domuz, at, fok, balina ve kuşun yanı sıra insanları enfekte ederken B grubu virüsler sadece insanları enfekte eder.

Bir pandemi virütik bir “kusursuz fırtınaya” benzer. Oluşabilmesi için olanaksız ve öngörülemeyen üç koşulun bir araya gelmesi gerekir: Birincisi, “yeni” bir grip virüsü

ortaya çıkmalıdır, yani insanın bağışıklığının hiç olmadığı bir virüs. İkincisi, virüs patojen olmalıdır; yani hastalık oluşturmalıdır. Son olarak, virüs kolay, hızlı bulaşabilmelidir –öksürme, hapşırma ve hatta el sıkışmakla. Yeni bir virüsün ortaya çıkması, virüsün H ve N proteinlerinin şekillerini değiştirerek bağışıklık siteminin yeni yüzey şekillerini tanıyamamasına neden olma becerisinden kaynaklanır. Sonuç olarak, antikorlar bağlanamaz ve bu nedenle de virüs nötralize edilemez. Belirli, özgün bir yüzey (parmak izi) sahibi grip virüsüne karşı üretilmiş ve bir önceki yıl koruyucu olan bir aşının ertesi yıl etkisiz olmasının nedeni budur: Yeni parmak izi tanınamaz ise, aşı işlevini yerine getiremez.

H ve N’de yüzey değişikliklerinin oluştuğu ve özgül bir antikorun tanıdığı bölgeler antijenik bölge olarak adlandırılır. Antijenik bölgedeki küçük bir değişiklik, antijenik sürüklenme (drift) olarak tanımlanır. Sürüklenmenin oluşmasının nedeni, virüsün RNA kopyalama mekanizmasının kusurlu olması ve virüsün RNA polimerazı iyi bir düzeltmen olmadığı için oluşan hataların düzeltilmemesidir. 4. ve 6. RNA segmentlerindeki bu hatalar (mutasyonlar) virüsün H ve N yüzey proteinlerini hızlı biçimde değiştirmesine yol açar. Influenza B virüslerinde sadece antijenik sürüklenme olur ve bu virüsler pandemiler arasındaki zamanlarda oluşan bölgesel grip salgınlarından sorumludur.

Influenza A virüsleri parmak izlerini daha radikal biçimde de değiştirebilir; bu antijenik kayma (shift) olarak adlandırılır. Tip A virüslerde her 20-30 yılda bir antijenik kayma gerçekleşir ve pandemilerin sorumlusu bu virüslerdir. Bir araştırmacıya göre antijenik sürüklenme ufak bir titremeye, antijenik kayma depreme benzetilebilir. Antijenik kayma sonucu ortaya çıkan “yeni” virüs artık diğer insan gribi virüslerinden o kadar farklıdır ki böyle bir farklılık mutasyonla oluşamaz. Yeni virüsün kaynağı, virüsün görünür bir hasar yaratmadığı ördek ve diğer su kanatlıları gibi

yabanıl su kuşlarıdır. Virüsler, yabanıl su kuşlarının sindirim yollarını kaplayan hücrelerinde çoğalır ve yüksek konsant-rasyonda virüs dışkıyla dışarı atılır. Bu tür kuşlar, binlerce kilometre göç ettikleri için, virüsü henüz insanlara bulaş-madan önce tüm dünyaya yayar. Çoğu durumda, yabanıl kuşlardaki grip virüsü insanda iyi üremez ve bu nedenle su kuşlarının dışkılarıyla kirlenmiş suları içerek virüsü alan bir ara konak bulunması gerekir; bu ara konak genellikle, evcil kümes hayvanları veya domuzlardır. Evcil kümes hayvanları genellikle virüsün son noktası olur, çünkü çoğu hastalanır ve ölür. Fakat domuzlar, hücrelerinin hem kuş hem de insan gripi virüslerini tanıyan reseptörleri olması nedeniyle, içinde kuş ve domuz gripleri virüsü ile insan gripi virüsünün genlerinin karışabildiği “virüs karıştırma kabı” olarak iş görmelerine yetecek kadar uzun yaşar. İşte bu yolla virüs genlerinin bir araya gelmesiyle (yeniden düzenleme adı verilir) grip virüsünün yeni suşları ortaya çıkar. İki farklı virüs –bir kuş virüsü ile bir insan virüsü– aynı hücreyi enfekte ederse, sekiz gen segmenti tamamen rastlantısal olarak karışabilir ve sonuçta sayısı 256’ya (2^8) kadar çıkabilen farklı yeni virüs oluşur. Bu gen paylaşımı, virüsün H ile N proteinlerinde ve de muhtemelen diğer gen ürünlerinde ani ve radikal değişikliklere yol açar.

Tümü kuş gripi virüslerinde bulunmak üzere H’nin 15 ve N’nin 9 farklı alt tipi vardır. Tip A virüslerinin alt tipleri içerdikleri H ve N proteinlerinin varyantlarına göre adlandırılır ve bir harf ve bir rakamla ifade edilirler. İnsan enfeksiyonlarında sadece üç H alt tipi –H1, H2 ve H3– ve iki N alt tipi –N1 ve N2– etken olarak saptanmıştır. Influenza B virüslerinde H ve N’nin sadece bir alt tipi belirlenmiştir. 1918 pandemisinde etken olan suş, H1N1 idi. 1976’da Fort Dix’teki askerlerden (biri hayatını kaybetmiştir) domuz gripi virüsü (H1N1) izole edilmiştir. Bu mini epidemi sadece Shope’un domuz virüslerinin insan hastalıkları-

la ilişkili olduğunu söyleyen araştırmasını doğrulamakla kalmayıp aynı zamanda domuzların bu virüsler için ana rezervuar olduğunu göstermiştir. Yeni bulgular, 1920'ler ve 1930'larda domuzlarda bulunan ve 1976'da yeniden ortaya çıkan grip virüsünün kuşlardan ve diğer domuzlardan değil enfekte insanlardan kaynaklandığını göstermektedir!

Son elli yılda dünyayı kasıp kavuran grip pandemisi önce Çin'de, sonra Hong Kong'da ortaya çıktı; bunun nedeni, kuşların, domuzların ve insanların Çin'de birbirlerine çok yakın ortamlarda yaşamalarıdır. 1957'de, iki yeni yüzey antijenine sahip –H2 ve N2– yeni bir virüs, Asya gribi ortaya çıktı. H2'nin aminoasit dizisi açısından H1 ile arasında yüzde 66, N2'nin ise N1 ile arasında yüzde 37 benzeşme olması nedeniyle yeni virüs antijenik kayma yoluyla ortaya çıkmış olmalıdır. Bu nedenle 1918 ile 1957 arasındaki 39 yıllık dönemde bu yeni yüzey proteinlerine karşı çok az bağışıklık varken ya da hiç bağışıklık yokken ortaya çıkmaları bir pandemiyle sonlanmıştır. (Diğer altı virüs geni değişmeden kalmıştır.) 11 yıl sonra, başka bir değişmiş virüs pandemiye yol açtı. Fakat bu sefer sadece H mutasyona uğramıştı (H2'den H3'e). Bu pandemide 1957'ye kıyasla ölüm oranı daha düşüktü (1957'de Birleşik Devletler'de 70.000, dünyada daha çok sayıda kişi ölmüştü). Bunun nedeni büyük olasılıkla, N'de değişiklik olmaması nedeniyle daha önceleri H2N2 ile temas etmiş bireylerin bir dereceye kadar bağışık olmalarıydı. 1997'de Hong Kong'daki salgının (H5N1) nedeni, kümes hayvanları pazarlarında birlikte tutulan kaz, tatlı su ördeği ve bıldırcınlardaki genlerin yeniden düzenleme sonucunda virülans kazanmış kuş gribi virüsüydü. 18 kişiye enfeksiyon diğer insanlardan değil, enfekte kuşların dışkılarıyla temas sonucu bulaşmıştı. Neyse ki, insandan insana bulaşma (mukus damlacıklarıyla) tam bir grip epidemisiyle sonlanmadan önce durdurulabilmişti. Sağlık yetkilileri, Hong Kong pazarlarında milyonlarca kanatlı-

nın itlaf edilmesini zorunlu tutmuştı. Aksi takdirde, büyük olasılıkla, insanların üçte biri hastalanacak ve ölecekti.

2001'de Hong Kong kümes hayvanları pazarlarında H5N1 virüsünün yeni bir varyantı gözlemlendi. İnsan vakasına rastlanmadı, çünkü bulaşma henüz gerçekleşmeden önce binlerce kanatlı itlaf edildi. Daha sonra 2004'te, H5N1 virüsünün başka bir türü görüldü. Bu H5N1 virüsü, bir ara konağa gereksinim duymamasıyla alışılmamış bir virüstü: Virüs kuşlardan insana doğrudan geçiyordu. Bu suş, bir düzine kadar Asya ülkesinde yüz milyonlarca kanatlıının yanı sıra fare, domuz, kedi ve kaplanların ölümüne neden oldu. İnsanlar da hayatını kaybetti: Enfeke olanların yarısı, 76 kişi öldü.

H5N1 virüsü, Ocak 2006'da Türkiye'nin doğusunda 1300 kuşu öldürdü. Şubat ayında Fransa'daydı; ilk kez Avrupa topraklarına geçmişti. 5 Şubat'ta bir kırmızı başlı ördek Fransa'nın doğusundaki bir gölette ölü bulundu ve beş gün sonra da farklı türden başka bir göçmen ördeğin H5N1'den öldüğü görüldü. Virüs Fransa'ya muhtemelen, olağan dışı soğuk havadan kaçmak için Karadeniz'den göç eden ördeklerle taşınmıştı. H5N1'in Fransa'daki bir kümes hayvanları çiftliğine ulaşmasından kısa bir süre sonra 11.000 hindi ishal oldu ve bir hafta sonra 430'u öldü. Avrupa'daki kümes hayvanlarına (ve belki de insanlara) yönelik tehdit kılkuyluklar, çıkırıkçınlar ve kaşıkgagalar her yıl Afrika'dan kuzeye doğru göç ettikçe devam edecektir. Her ne kadar göçmen su kuşları bulaşmanın başlıca kaynağı olarak görülüyorlarsa da bu, ölümcül virüsün Asya'dan dışarı çıkmasının tek yolu değildir. Enfeksiyonların Uzak-doğu'dan Batı Avrupa'ya iletildikleri güzergâhlar, kuşların göç yollarından çok demiryollarını izlemektedir. H5N1'in yayılmasındaki etkenlerden biri de, balık havuzlarından tavuk yemlerine, tarlalarda kullanılan gübreden tavukları nakletmekte kullanılan kasalara kadar her yerde kullanılan

Asya tavuk gübresi olabilir. Almanya'nın Baltık Denizi'ndeki adalarından Rugen'de bir kedide virüs saptandı; virüs, muhtemelen kedinin enfekte bir kuşun etini yemesiyle bulaşmıştı. Kediler virüsü diğ r kedilere bulaştıracırlar ve kediden insana bulaşma olduğuna dair hiçbir kayıt bulunmasa da, bu kuramsal olarak olasıdır. Şimdiye kadar şanslıydık, çünkü bu kuş gribi insandan insana bulaşabilen bir tür değildi. Ancak, insanlar arasında bulaşıcı bir tipin ortaya çıkmasına yol açacak biçimde mutasyon olursa, yayılmasını d zginlemek için hazırlıklı olacak mıyız?

Pandemiler ve Patojenlik

1957 (Asya gribi) ve 1968 (Hong Kong gribi) yıllarında grip pandemilerinin gerçeklemesine ve 1976'da (domuz gribi) ve 1977'deki (Rus gribi) gibi korku dolu dönemlerin yaşanmasına karşın tüm pandemilerin anası 1918'dekidir. 1918 grip salgını halen dünyanın en büyük toplum sağığı felaketlerinden biri olarak kabul edilir. Kimilerine göre bu, 20. yüzyıldaki kitle imha silahıdır. Nazilerden ve hatta Japonya'ya atılan iki atom bombasından çok daha fazla insanı öldürmüştür. 24 hafta içinde AIDS nedeniyle 24 yılda  lenden daha fazla insanın hayatını sonlandırmıştır. AIDS gibi, yaşamının en güzel çağında olan insanları, 20'li ve 30'lu yaşlarındaki genç erkek ve kadınları öldürmüştür.

1918'den 1920'ye dek süren pandemi, beraberinde insan ölümlerinden fazlasını getirdi; sivil insanlar paniğ  kapıldı, halk sağığı önlemleri etkisiz kaldı veya yanıltıcıydı, devlet kaynaklı bir bilgi çarpıtma söz konusuydu ve insanlar doktorlara güvenlerini yitirmişlerdi. Bir yandan da, I. Dünya Savaşı'nın sonlanmasını hızlandırdı. 1918 ilkbaharında, Rusların savaştan çekilmesinin bir sonucu olarak Alman ordusu, 1 milyon asker, 37 piyade tümeni ve 3000 topla Batı Cephesi'nde yoğ n bir saldırı başlattı. Alman ordusu

ve topçu birliklerinin Paris'e her an saldıracabilecekleri bir konumda oldukları Mayıs'ta Almanların müttefiklere karşı zafer kazanacağı kaçınılmaz görünüyordu. Ancak, Haziran ayının sonlarında, Alman ordusunda grip salgını baş gösterince –her tûmenden 2000 kişi etkilenmişti– savaşın seyri değişmeye başladı. Bir yandan hastalık bir yandan da ikmal maddeleri ve yiyecek sıkıntısı nedeniyle Alman ordusunun gücü zayıfladı. Amerikan askerlerinin katılmasıyla canlanan müttefik ordusu, Almanların ilerlemesini durduran ve Fransızlara topraklarını geri kazandıran büyük bir saldırı gerçekleştirdi. I. Dünya Savaşı'nda meydanlarda ölenlerin iki katı insanı öldürdüğü için pandemi muhtemelen, Avrupa'da “Büyük Savaş”ı sona erdiren ateşkesi hızlandırmıştı. Adolf Hitler'in iktidara gelişinde ve II. Dünya Savaşı'nın tohumlarının atılmasında da kısmen rol oynamıştı. Ateşkes görüşmeleri sırasında, Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Woodrow Wilson grip nedeniyle o kadar hasta ve zihni karışmıştı ki (Paris'teki bir salgında hastalanmıştı) Fransa Cumhurbaşkanı George Clemenceau tarafından önerilen formülü kabul etti: Almanya tazminat ödeyecek ve savaşın tüm sorumluluğunu kabul edecek; Ren Bölgesi'nden askerler çekilecek; Saar'ın zengin kömür madenleri Fransızlar tarafından işletilecek; Alsas ve Lorraine bölgeleri (Fransa-Prusya Savaşı sırasında Almanlar tarafından alınmıştı) Fransızlara geri verilecekti. Alman Hava Kuvvetleri saf dışı bırakılacak ve ordusu 100.000 kişiyle sınırlandırılacaktı. Almanya kolonilerinden çekilecek, bu koloniler müttefikler arasında paylaştırılacaktı. Barış antlaşmasında Almanya'ya karşı gösterilen acımasızlık, Nazi partisinin yükselmesine yol açan ve sonunda da başka bir dünya savaşına zemin hazırlayan ekonomik zorlukların, milliyetçi tepkilerin ve politik kaosun oluşmasında etkili oldu.

Dünyayı sarsan bu katil nereden geldi? Epidemiyolojik kanıtlar, salgında etkenin Kansas'taki ordu kamplarında

konaklayan 60.000 asker arasında baş gösteren yeni bir tip grip virüsü olduğunu göstermektedir. Baraka ve çadırlar alabileceğinden çok insanla doluydu ve yeterince ısıtıcı ve sıcak tutan giysi olmaması, acemi erlerin küçük sobaların etrafında topluca bulunmalarını gerekli kılıyordu. Bu koşullarda, hem soludukları havayı hem de bu havanın taşıdığı virüsleri paylaştılar. 1918'in ortalarında enfekte askerler, hastalığı trenlerle doğu kıyısında ve güneydeki ordu ve donanma merkezlerine taşıdılar. Daha sonra enfeksiyon iç bölgelere doğru ilerleyerek Orta Batı'ya, oradan da Pasifik kıyısındaki eyaletlere yayıldı. Grip, tüm Amerika'yı boylu boyunca geçerken sivil vakalar da görülmeye başladı.

Philadelphia, New York, Boston ve New Orleans gibi şehirlerde insanlar şu soruları soruyordu: Ne yapmalıyım? Bu felaket daha ne kadar sürecek? Paniği hafifletmek için, sağlık yetkilileri ve gazeteler bunun "la grippe" olduğunu ve telaşlanmak için neden olmadığını açıkladılar. Bu tümüyle yalandı. Yine de, sivil vakaların sayısı artmaya devam edince ve enfekte insanların sayısı yüz binlere ulaşmış her gün yüzlerce ölüm olunca, bu grip döneminin küçümsemecek bir şey olmadığı ve epideminin henüz doruğa ulaşmadığı belirginleşti. Philadelphia'da cenaze levazımatçıları cenazeleri koyacak yer bulamadılar, tabutlar yetersiz kaldı. Grip kurbanlarını gömmekle görevli mezar kazıcılar ya çok hastaydılar ya da çok korkmuşlardı. Ailelerdeki tüm bireyler hastalığa yakalanmış, kendilerine bakacak neredeyse kimse kalmamıştı. Aşı veya ilaç yoktu. Geleneksel tedaviler virüsün yayılmasını etkin biçimde engelleyemiyordu ve tek etkili tedavi iyi bakımdı. Şehirlerde hasta sayıları hızla artmaya devam edince, insanların dışarıda bir araya gelmesi yasaklandı ve halk sağlığı önlemi olarak gaz maskeleri takılması zorunlu kılındı. San Francisco yasalarına göre maske takmayan bir kişi para ya da hapis cezasına çarptırılıbiliyordu.

Birleşik Devletler Avrupa'da savaşa girmeye hazırlanırken ülkede koşullar daha da kötüledi. Başkan Woodrow Wilson'ın topyekün savaşı sürdürmek için yürüttüğü saldırgan kampanya, ulusu dolaylı olarak "salgın hastalık konusunda barut fıçısına" döndürdü. Devasa bir ordu seferber edildi ve milyonlarca işçi aynı havayı soludukları, aynı kap kaktan yiyip içtikleri fabrikaların bulunduğu kasabalara ve şehirlere doluştu. Grip gibi solunum yoluyla bulaşan bir hastalık söz konusu olduğunda bu, felakete davetiye çıkartmak demekti. Savaş yüzünden hekim ve hemşire sayısı da kısıtlıydı. Bu yüzden sivil halkın aldığı tedavi ve bakım hizmetleri giderek kötüledi. "Tüm bunlar, barut kutusuna ateş olarak eklendi."

Epidemi tüm dünyaya giderek büyüyen dalgalar halinde yayıldı. Fransa, Brest'te karaya çıkan yüz binlerce Amerikan askeri virüsü Avrupa'ya ve İngiliz adalarına taşıdı. Enfeksiyon daha sonra, İngilizlerin en önemli kömür ikmal merkezinin bulunduğu Sierra Leone üzerinden Afrika'ya ulaştı. Gemilere yakıt ikmal yapan dok işçileri enfeksiyona yakalandılar ve hayli bulaşıcı olan virüsü, evlerine döndüklerinde Afrika'nın diğer bölgelerine yaydılar. Enfekte insanları taşıyan bir gemi Yeni Zelanda'dan Samoa'ya geldi ve Samoa halkının yüzde 21'inden fazlası üç ay içinde öldü. Tahiti ve Fiji'de de ölü sayısı buna yakındı. Grip, beraberinde ölümü de taşıyarak birkaç yılda tüm dünyaya yayıldı.

1918'deki grip salgınının neden bu kadar patojen olduğu hâlâ tam bir açıklama bekliyor. Bu belki, tümör nekroz faktör gibi lenfokinlerin salındığı aşırı bir doğal enflamatuvar bağışık yanıtla ilişkili olabilir; böyle bir bağışık yanıt, ateş, titreme, bulantı ve baş ağrısı bulunan ve sonuçta ölümlle sonlanabilen toksik şok benzeri bir sendroma yol açabilir. Başka bir olasılık ise, belki de 1918'den 1920'ye kadar süren pandemiye neden olan H1N1 virüsü, kuş

virüsününkine daha yakın olan çok farklı bir H'ye sahipti ve bu nedenle bağışıklık sistemi tarafından çok daha az tanınıyordu.

Kontrol

Grip, tüm dünyada çocukların yüzde 20'sinde ve erişkinlerin yüzde 5'inde belirtilerle seyreden, güçsüz düşüren önemli bir bulaşıcı hastalık olmaya devam ediyor. Vakaların çoğunda hastalık kısa sürer (3-7 gün) ve ender olarak ölümcüldür. 24-72 saatlik bir kuluçka döneminden sonra, ateş, titreme, baş ağrısı, kas ağrısı ve bitkinlik ortaya çıkar ve bunu burnun akması, boğaz ağrısı ve inatçı bir öksürük izler. Belirtiler ortaya çıktıktan sonra yalnızca destek tedavisi yapılabilir. Ancak, kimi zaman enfeksiyon hızla şiddetlenerek bronşite ve zatürree ve kalp yetmezliği dahil ikincil enfeksiyonlara yol açabilir.

Mortalite –enfekte olanlardan ölenlerin yüzde olarak oranı– genellikle düşüktür (yüzde 2'den az). Bu düşük mortalite oranına karşın, gribe karşı bağışıklığı zayıf ve bu nedenle hasta olabilecek insan sayısının yüksek olduğu yerlerde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelebilir.

1918 epidemisi sırasında ABD toplumunun yüzde 0,6'sı (yaklaşık 675.000 kişi) hayatını kaybetti; her ölüme karşılık 50 kişi hastaydı. Günümüz ABD halkına uyarıldığında, 1918'e benzer bir epidemi 2 milyon insanı öldürecektir.

Her sonbaharda “grip aşısı” yaptırmamız söyleniyor; böylece kış gelip grip mevsimi başlayınca korunmuş olacağız. Dünya Sağlık Örgütü'nün 100'den fazla laboratuvarında çalışan bilim insanları, insan toplulukları arasında dolaşan grip virüslerini düzenli olarak topluyor ve inceliyorlar. Virüsü izole ettikten sonra en sık epidemi oluşturan iki tip A suşunu (genellikle H1 ve H3 alt tipleri) ve bir tip B

suşunu tanımıyorlar. İlkbaharda seçilenler gelecek kış için standart mevsimlik aşırıyı hazırlamak üzere aşı endüstrisinde kullanılıyor. Ancak, böyle bir aşı sadece hedeflenen veya bilinen suşlara karşı koruyabilir; Dünya Sağlık Örgütü'nün ayırımını yapmasından sonra ortaya çıkabilecek bilinmeyen veya tanımlanmamış tiplere karşı koruyamaz. Canlı grip virüsleri (bağışıklamada kullanılan çocuk felci virüsü ve çiçek virüsünden farklı olarak) aşıda kullanılmaz ve böylece sonuçta enfeksiyon değil bağışıklık oluşur. Bilinen bir tip grip virüsüne karşı koruyucu olan aşılar hastalık yapmaz, çünkü virüs tavuk embriyonunda üretildikten sonra saflaştırılır ve formaldehitte inaktive edilir. Tam-virüs aşıları çocuklarda yan etkilere neden olduğundan yaygın kullanılmazken saflaştırılmış yüzey H ve N proteinlerine yer verilen aşılar iyi tolere edilir ve bağışık yanıtı aktive ederler. Zayıflatılmış canlı virüs aşısı daha güçlü ve daha uzun süren bir koruyuculuk sağlayabilirse de, böyle bir aşı için virülansın yeniden ortaya çıkmaması çok önemlidir. Her ne kadar aşı olmanın vereceği acıdan kaçınmak üzere bu aşılar burun spreyi olarak da uygulanabiliyorsa da, hafif fakat hoş olmayan hastalık belirtileri görülebilir.

Eğer “Bir Sonraki Pandemi” adlı bir film olsaydı, bu tüyler ürpertici bir gerilim filmi olurdu. Açılış sahnesi, kuş ve insandan elde edilen viral RNA parçalarının karıştırılarak yeni bir virüs oluşturulduğu Çin’de bir yerde geçerdi. Virüs kuşların yüzey proteinlerinde gizlendiği ve daha önce insanın bağışıklık sistemi tarafından hiç görülmediği için, enfekte ettiklerindeki ateş, baş ağrısı, bulantı, kas ağrısı ve bitkinlik gibi semptomlar dışında kendini belli etmez. Başlangıçta, çok az sayıda insan vakasıyla karşılaşılır ve bunlar da Asya’daki kanatlı yetiştiricileri ve çocuklarla sınırlıdır. Ölen birkaç Asyalı ile dünyanın geri kalanı pek az ilgilenir, fakat Asya’da, çok sayıda yerel kanatlı sürüsünü öldürerek hastalık kontrol altına alınmaya çalışılır.

Dünyanın geri kalanı büyük bir güvenle, bir “tür bariyeri” olduğuna, virüsün sadece diğer kanatlılara bulaşabileceğine ve yalnızca enfekte kuşlarla temas etmiş az sayıda insanı etkileyeceğine inanır. Ancak, insan vakaları Asya’nın dışına yayılmaya başlayınca ve enfekte insanların enfekte kuşlarla temasına ilişkin ortada bir kanıt olmayınca virüsün başkalaşım geçirdiği ve insandan insana bulaşma açısından etkin hale geçtiği anlaşılır. Asya’daki halk sağlığı yetkilileri kanatlıların itlafının işe yaramadığını anlayınca ve insan vakaları yığınlar halinde görülmeye başlayınca kadar virüs çoktan, kıtalararası uçuşlarla Avustralya, Avrupa ve ABD’ye ulaşmıştır. Yüzlerce ve sonra binlerce kişi, akciğerlerinin sıvı ve cerahatle dolmasıyla ölmeye başlayınca büyük bir panik havası yaşanır. İnsanlar, “Sıradaki kim?”, “Enfekte olanları ya da gribe en duyarlı olanları karantina-ya alabilir miyiz?”, “Aşı ve ilaçlar nerede?” diye sorarlar. Ancak, hemen bir çözüm bulmak kolay değildir. Aşının üretilmesi aylar sürecektir ve yeterli ilaç yoktur. Karantina sınırlıdır ve istenen sonucu vermez. İsyan başlar. Hastaneler ve sağlık klinikleri hücumu uğrar. Eczaneler soyulur. Hastaneler, hastalarla ve can çekişenlerle tıka basa dolar; doktor, hemşire ve hatta tabut sayısı yetersizdir. Okullar ve işyerleri kapatılır, ulaşım sistemi durdurulur, fakat vaka ve ölü sayısı artmaya devam eder. İnsanlar yüzlerine maske takar, kalabalığa karışmaktan kaçınırlar ve hatta birbirleriyle tokalaşmaktan korkar olmuşlardır. Borsa çakılır, ekonomi çöker. 18 ay sonra epidemi geriler. Fakat ölü sayısı muazzamdır: 1 milyardan fazla insan hastalanmış ve 40 milyonu gripten ölmüştür.

Bu senaryo bir kurgudur, fakat filmin –bu kez “H5N1 Gribi” adıyla– kimi bölümleri Çin’de, Türkiye’de ve Fransa’da çoktan oynamıştır. Farklı tipteki virüsler bir araya gelmeye devam ettikçe pandemiler, insanlığın başına bela olmaya devam edecektir ve yüksek risk altındakilerde

(50 yaş üstündekiler, küçük çocuklar, kronik hastalar ve bağışıklığı bastırılmış bireyler) enfeksiyonu herhangi bir şekilde önlemek olanaksız olabilir. Ayrıca enfekte insanlar, ABD’de her yıl binlerce yaşlının ölümüne neden olan pnömokok pnömonisi (bir bakteri hastalığı) açısından büyük risk altındadırlar. Pnömoni ile birlikte grip kısa sürede çok yüksek ölüm oranına neden olabilir.

Grip epidemileri karantina uygulanarak sınırlandırılmaz. Bu başarısızlığın nedenleri kolayca açıklanabilir. Bir enfeksiyonun bir toplulukta devam edebilmesi için, ortalamda enfekte olan her kişi, enfeksiyonu en az bir başka kişiye bulaştırmalıdır. Bir epideminin başlangıcında, enfekte kişinin enfeksiyonu bulaştırdığı kişilerin sayısı R_0 olarak ifade edilir; bu hastalığın temel çoğalma oranıdır veya daha basit bir ifadeyle, hastalığın çarpanıdır. Çarpan, bir hastalığın bir popülasyon içinde hangi hızla yayıldığını tahmin etmeye yarar. R_0 değeri, “elim sende” oyunu düşünülerek daha iyi anlaşılabilir. Bu oyunda, bir kişi “ebe” olarak seçilir; oyunun kuralına göre bu oyuncu diğerlerine dokunmaya çalışır, dokunabildiği oyuncu ebelenmiştir ve yeni “ebe” olur. Bu şekilde ebelenen herkes diğerlerini ebelemeye çalışır. Eğer başka oyuncu ebelenmezse oyun biter, fakat birden fazla oyuncu ebelenirse “ebelenenlerin” sayısı artar. Nitekim eğer enfekte kişi (ebe) başarıyla başka birini ebelerse (hastalığı bulaştırırsa), hastalananların sayısı (ebelenenler) artar. Bu örnekte R_0 değeri, “ebe” ile temas sonucu ortaya çıkan ebelenenler sayısıdır.

Bir kişi ne kadar uzun süre enfekte kalırsa ve temas ettiği enfekte olmayanların sayısı ne kadar fazlaysa R_0 değeri o kadar büyüktür ve hastalık daha hızlı yayılacaktır. Popülasyon büyüklüğündeki ya da bulaşma hızındaki artış R_0 değerini arttırırken parazitin mortalitesindeki bir artış veya bulaşmada bir azalma hastalığın popülasyonda yayılmasını azaltır. Dolayısıyla R_0 değerini yükselten bir değişiklik

enfekte konakların yüzdesini (prevalans) ve de hastalığın yükünü (insidans) arttırma eğilimindedir. Genellikle, konak popülasyon büyüklüğü arttıkça, hastalığın prevalansı ve insidansı da yükselir.

R_0 değeri 1'den büyükse, enfeksiyon “tohumları” (bulaşma evreleri) hastalığın giderek yayılmasına –epidemi– yol açar, fakat zaman içinde duyarlı insan havuzu tükendiği için (yanan herhangi bir yakıtta olduğu gibi) epidemi kendiliğinden sönerken popülasyon da doğum ya da göçler neticesinde yeni duyarlı konaklarla (ilave yakıt) yavaş yavaş yenilenmeyi bekler. Sonra, yeni bir parazitin ortaya çıkması ya da mutasyonla yeni bir epidemi tetiklenir veya enfeksiyonların sayısında, hastalığın düşük düzeyde inatçı kalıcılıkla (persistans) devam etmesine yol açan yavaş bir salınım olur. Öte yandan, eğer R_0 değeri 1'den küçükse, o zaman her enfeksiyon birden az bulaşma evresi oluşturur ve parazit yerleşmez.

Seyahatleri ve ticareti azaltan ve yüz milyonlarca dolar kayba neden olan 2003'teki SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)* salgını karantinayla kontrol altına alınabilmişti, çünkü salgının erken dönemlerinde R_0 değeri 3,0 olarak hesaplanmıştı. Bunun anlamı, kontrol önlemleri uygulanmadığında, SARS olan tek bir kişinin hastalığı üç kişiye bulaştıracığıdır. Bu değere göre bulaşma düşük-orta hızlıydı ve vakaların hastanede takibiyle SARS'ın yayılması önlenebilirdi. Öngörü doğru çıktı: Toplumda temas hızının düşürülmesinin ve üst düzeyde uygulanan hastane enfeksiyon kontrolünün yanı sıra kuşkulu (fakat asemptomatik) kişilerin hızla hastaneye yatırılması sonucunda bulaşma hızı düştü. Temmuz 2003'te R_0 değeri 1'in çok altındaydı. R_0 değeri 10 olan grip gibi bir hastalıkta belirtileri olan hastalara karantina uygulamak, her bir vakanın neden olduğu yeni enfeksiyonların ortalama sayısını, bir epideminin gerilemesi

* Şiddetli akut solunum yolu sendromu. (ç.n.)

için gerekli düzey olan 1'in altına düşürmek için yeterli değildir. 1918 epidemisi için yeni yapılan hesaplamalarla R_0 değeri eski hesaplamalara göre daha düşük bulunmuşsa da ($R_0=1,8-3,0$) karantina uygulaması yayılmanın engellenmesinde işe yaramayacaktı, çünkü (i) Grip virüsü enfeksiyondan sonraki ilk 2-4 gün etkin biçimde saçılmaktadır; (ii) Bulaşıcılık hastalığın erken aşamalarında en yüksek düzeydedir; (iii) Enfeksiyonu bulaştırabilecek semptomsuz hafif seyirli vakaların sayısı çoktur. Böylesi koşullar hastaları izole etmek ve bulaşmayı önlemek için az süre tanır. (Karantina uygulaması SARS epidemisinde işe yaramıştır, çünkü virüs enfeksiyondan sonra günlerce saçılır ve bulaşıcılık iki hafta sonra en yüksek düzeydedir –griptekinden hayli farklı koşullar.)

Karantina grip epidemisini kontrol altına almayacağı için tedavi ve bağışıklama gibi diğer önlemler uygulanmak zorundadır. Tedavi, N proteininin sentezine ket vuran antiviral ilaçlarla yapılır (zanamivir [ticari adı Relenza] ve oseltamivir [ticari adı Tamiflu]). Grip virüsünün N proteini olmadan hücreden hücreye geçememesi nedeniyle bu ilaçlar yeterince erken uygulandıkları takdirde virüsü nötralize eder, çünkü tam virüs serbest hale geçemez. Zanamivir, oseltamivirden farklı olarak, ağızdan alınmaz, solunum yoluyla uygulanmalıdır. Her iki ilaç da pahalıdır ve genellikle kolay bulunamamaktadır. Diğer antiviral ilaçlar (amantadin ve rimantadin), virüsün solunum yolları hücrelerinin içine girmesi sonrasında RNA'sının serbest kalmasında gerekli olan bir proteini hedefler ve böylece virüs kendini kopyalayamaz. Ancak, bu ilaçlar kusursuz değildir ve virüsler hızla direnç kazanır. (2004'teki H5N1 suşunun amantadine dirençli olması büyük kaygı yaratmıştır.) Tüm bu ilaçlar enfeksiyonun önlenmesinde çok etkili değildir, fakat belirtilerin şiddetini ve süresini azaltabilirler.

Sonuçlar

Yeni bir grip pandemisi kaçınılmazdır. Modern ulaşım imkânları –özellikle uçaklar– sayesinde virüs, enfekte bir yolcuyla saatler veya bir gün içinde tüm dünyaya yayılabilir. Kuşların gözlem altında tutulması, bir salgın olasılığında bizi önceden uyarabilir. Kuşlar ve domuzların aşılınması virüsün insana atlama şansını azaltabilir, fakat bu çok büyük parasal ve lojistik kaynak gerektirecektir. İlaçlar, hastalığın şiddetini azaltabilirse de, ne hayvanların gözlenmesi ne de itlafı bir sonraki pandeminin ne zaman, nerede veya ne kadar ölümcül olacağını kestirmemizi sağlamaz. Söylenebilecek tek şey hayatlarımızı ciddi biçimde etkileyeceğidir: Tıbbi personel de hasta olacağından hastane hizmetleri aksayacak; ilaç şirketlerinde görevli insanlar da çalışamayacak kadar hasta olacaklarından aşı üretimi yavaşlayacak; aşı ve ilaç rezervleri kısa sürede tükenecek, pek çok insan enfeksiyona karşı savunmasız kalacaktır. Sosyal ve ekonomik bozulmalar, parçalanmalar olacaktır. Bir diğer sorun da, öngörülebilirlik, tüketici talebi ve ekonomik teşvik gibi konulara ilişkin risklerin “para kaybına” neden olabileceği düşüncesiyle pek çok ilaç şirketinin aşı üretimden kaçınacak olmasıdır. Şirketler, üniversiteler ve devlet arasında işbirliği yapılması ve aşı üreticilerine iyi fiyatlandırma, satın alma garantisi, mali af, vergi teşviki ve sorumluluğun ve fikri mülkiyetin korunması gibi ekonomik teşvikler verilmesi güvenilir aşı tedariki için başvurulabilecek yollardan bazılarıdır. Bu olumlu adımlara karşın aşı üretimini arttırmak kolay olmayacaktır. Her yıl 300 milyon doz aşı üretiliyorsa da, bir pandemi ortaya çıktığında milyarlarca doz gerekebilir. Koruyucu aşının elde edilmesi durumunda da çok önemli bir sosyal sorun karşımıza çıkacaktır: Kimler, hangi yaşta aşılanmalı ve bunun maliyeti ne olacak?

Bir grip virüsünün insana bulaşabilmesini sağlayan şeyin ne olduğu, neden bazı hücreler virüse daha duyarlıyken diğerlerinin olmadığı ve virüsün insanın bağışıklık sistemiyle nasıl bir etkileşim içinde olduğu konularında daha çok bilgiye ihtiyacımız var. Eğer virüsün yayılmasında rol oynayan çevresel faktörleri daha iyi tanımlayabilirsek, bir sonraki epidemiyi kontrol altına alabiliriz. 1918 -1920 pandemi-sindeki gibi bir “gelecek şoku” için nasıl hazırlanabiliriz? Antimikrobik ilaçları stoklamak, aşı geliştirmeyi teşvik etmek ve gözlem yöntemlerini arttırmak etkileri azaltmaya yarayabilir, ancak ne yazık ki bu önlemlerin hiçbiri bu etkileri yok edemez.

AIDS: 21. Yüzyılın Vebası

Şöyle bir kâbus gördüğünüzü hayal edin: HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) ile enfektesiniz. Dört yıl önce yaptırdığınız test pozitif sonuç verdiğinde sağlığınız yerindeydi, fakat o günden beri hafıza kaybı ve konsantrasyon bozukluğu yaşamaya başladınız. İnatçı ishal, kilo kaybı ve gece gelen terleme nöbetleri yüzünden işinizden ayrılmak zorunda kaldınız. Aynaya baktığınızda, harap bir vücut görüyorsunuz –içine çökmüş avurtlar, sapsarı bir beniz ve aşırı kilo kaybı, öyle ki kaburga kemikleriniz dışarı fırlamış. Hastaneye ilk kez iki yıl önce menenjit nedeniyle yatırıldınız. Güneş ışığında duramayacak kadar şiddetli baş ağrılarına yol açan beyin enflamasyonu olduğu söylendi. Kan sayımınız –özellikle yardımcı T hücreleri olarak adlandırılan özel bir çeşit akyuvarların sayısı– anormal derecede düşüktü: 500. “Beş yüz” dediniz hekime, “Bunun anlamı nedir? Kötü bir şey mi?” Hekim yeni bir ilaç kokteyli uygulanarak bunun üstesinden gelinebileceğini söyleyerek moral verdi. Ancak bu işe yaramadı ve yardımcı T hücre sayınızın 200’ün altına düştüğü bugünlerde AIDS gerçeğini açığa vuran belirtiler ortaya çıktı: Bir deri bir kemik kaldınız, cildiniz mor-siyah lekelerle kaplandı ve inanılmaz şişen dişetleriniz beyazımsı bir mantar olan pamukçukla kaplandı. Sihirli bir ilaç için beslenen ümitler de boşa çıktı. Akciğerleriniz *Pneumocystis jiroveci* (eski adıyla *P. carinii*)

pnömonisi nedeniyle harap oldu ve soluk alıp vermeniz giderek zorlaştı. Bugün merdivenleri çıkamadınız. Giderek daha çok zamanı yatakta geçirirken sadece bir tek şeyi düşünüyorsunuz: ölüm. Neden ilaçlar işe yaramadı? Tedaviyi daha ne kadar devam ettirebileceğim? HIV'i bu kadar iyi biliyorken bir aşı bile üretileniyorsa bilim ne işe yarar? Bağışıklık sistemimi mantar ve bakterilerin yol açtığı basit bir enfeksiyonla başa çıkamayacak hale getiren nedir? HIV nereden geldi? İzole edilecek, dışlanacak ve aşağılanacak mıyım? Devlet beni tedavi etmek, enfekte olmayanları korumak için neler yapıyor?

Etken

HIV'in keşfinin öyküsü yüz yılı aşkın bir süre önce, Louis Pasteur'un laboratuvarında çalışan Charles Chamberland'in porselen bir filtre geliştirmesiyle 1884 yılında başladı. Chamberland'in çok küçük delikleri olan filtresi kullanılarak, Chamberland'in de yazmış olduğu gibi, "suyu filtreden geçirerek mikropları filtrede tutup evde kendine ait saf kaynak suyuna sahip olmak" olanaklıydı. 1911'de, New York'taki Rockefeller Enstitüsü'nde çalışan genç hekim Peyton Rous'a (1879-1970) hasta bir tavuk getirildi. Tavuğun göğüs kasında büyük ve berbat bir tümör vardı. Rous, böyle bir tümörü (sarkom) neyin oluşturabileceğini merak ederek tümör dokusunu çıkarıp steril kumla öğütterek parçaladı, tuz çözeltisinde eritti, çalkaladı, kumu ve büyük parçaları uzaklaştırmak için santrifüj yaptıktan sonra Chamberland filtresinden süzdü. Süzüntüyü tavuklara şırınga etti; tavukların birçoğunda birkaç hafta sonra sarkom gelişti. Rous, süzüntüyü ve sarkomu ışık mikroskopunda inceledi ve her ikisinde de bakteri bulunmadığını saptadı. Tümör oluşturabilen bir enfeksiyöz etken keşfettiğine, bakteriden küçük olan bu enfektif etkenin büyük olasılıkla bir

virüs olduğuna karar verdi. Rous, farelerde ya da insanda kansere neden olan benzer bir virüs bulamadı ve düşünceleri diğer bilim insanlarından destek görmedi; bu yüzden sarkom öyküsü biyolojik bir tuhaflık olarak görüldü. En sonunda Rous patolojiyle ilgili başka konulara yöneldi. Ne yazık ki, Rous'un 1911 tarihli çalışması doksan bir yaşındaki ölümünden dört yıl önce 1966 yılında aldığı Nobel Ödülü'yle nihayet hak ettiği değeri buldu.

1950'lerde pek çok çeşit hücreyi laboratuvarında Petri kutularında (*in vitro*) üretmek ve böylece fare veya tavuklar yerine bu doku kültürleriyle virüslerin izole edilmiş canlı hücrelerdeki etkilerini araştırmak olanaklı hale geldi. Bu dönemde iki tip virüs olduğu da bulundu: DNA'sı olanlar ve RNA'sı olanlar. Doku kültürü hücrelerinde DNA virüslerini araştırmaya başlayan Renato Dulbecco, birtakım virüslerin tümör oluşturabilseler bile bazı durumlarda virüsün genetik materyali (DNA) hücrenin kromozomuyla birleşmiş olduğu için virüsün hücrede saptanamadığını keşfetti. Bir başka deyişle, virüs konak hücrenin genlerine dahil oluyor ve hücrenin genetik aygıtının bir parçasıymış gibi davranıyordu. Virüs DNA'sı artık hücre kalıtımının bir parçasıydı.

Dulbecco DNA virüsleriyle çalıştı ve böylece bir virüsün DNA'sının, konak hücrenin DNA'sıyla nasıl birleştiğini daha kolay gözlemleyebildi. Ancak, Rous sarkoma virüsü (RSV) bir RNA virüsüydü ve bu nedenle RSV'nin genetik bilgisinin tümör hücresinin kalıtsal bir parçası haline nasıl geldiği belirgin değildi. Howard Temin ve David Baltimore'un bir açıklaması vardı. Temin (1934-1994) Swarthmore Koleji'ne girerek biyoloji okumuş, Renato Dulbecco'nun yanında lisansüstü eğitimi almak üzere CalTech'e gitmişti; doktora tezi RSV üzerineydi. Temin 1960 ile 1964 arasında Wisconsin Üniversitesi'nde gerçekleştirdiği deneyler sonucunda RSV'nin, nükleik asidi konak hücrenin genetik materyaline dahil olduğunda bir "provirüs" gibi davrandığı

sonucuna vardı. Provirüs, uygun koşullarda, hücrenin kanser hücresine dönüşümünü tetikliyordu.

Bir diğer Swarthmore Koleji mezunu olan Baltimore (d. 1938) RSV'nin virüse özel enzimlerini araştırdığı doktoraasını Massachusetts Institute of Technology ve Rockefeller Enstitüsü'nde yaptı. İlk bağımsız işi, Renato Dulbecco ile birlikte doku kültüründe RSV üzerine çalıştığı California, La Jolla'daki Salk Enstitüsü idi. Massachusetts Institute of Technology'ye öğretim üyesi olarak döndüğünde RSV enzimleriyle çalışmaya devam etti. 1970 yılında Temin ve Baltimore aynı zamanda, RSV'deki özgül bir enzim olan ters transkriptaz enziminin, virüs RNA'sından DNA kopyası yapabildiğini gösterdiler. Çalışmalarının devamında birbirlerinden bağımsız olarak, RNA virüslerinin kopyalanmasının virüs DNA kopyasından alınan bilginin transferiyle yapıldığını ve virüs DNA'sının, dönüşen kanser hücrelerinin kromozomlarına girdiğini gösterdiler. Daha sonra başka araştırmacılar, bir kanser hücresinden elde edilerek saflaştırılmış DNA'nın normal hücrelerin içine sokulmasının yeni RNA tümör hücrelerinin oluşmasını tetiklediğini gösterdi. RSV'nin kansere yol açan özel bir virüs olduğu açıldı. Dulbecco, Temin ve Baltimore, buluşlarıyla 1975 Fizyoloji veya Tıp Nobel Ödülü'nü paylaştı.

1981 yılında AIDS ortaya çıktığında mevcut durum buydu. Biri, Fransa'da Luc Montaignier'in idaresinde, diğeryse Amerika Birleşik Devletleri'nde National Institutes of Health'de Robert Gallo'nun idaresinde olmak üzere iki laboratuvar da bir virüs tanımlandı; bu virüs, Gallo tarafından HTLV III (Human T cell Lymphotropic Virus) ve Montaignier tarafından LAV (Lymphadenopathy Virus) olarak adlandırıldı. Virüs, AIDS'li hastalara ait dokularda bulunmuştu. Günümüzde, her ikisinin aynı virüs oldukları kabul edilmektedir. Virüse, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus, HIV) adı verildi ve

oluşturduğu hastalık kompleksine edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) adı verildi.

Virüsler, canlı bir hücrenin mekanizmaları olmadan çoğalamazlar; bu anlamda zorunlu parazittirler. Virüsün çoğalma (replikasyon) için gerekli bilgiyi içeren materyali, yani genleri, iki tip nükleik asidin birinden oluşmaktadır: DNA ya da RNA. Virüs nükleik asidi kor adı verilen protein bir kılıfın içinde paketlenmiş olarak bulunur; bu da kapsit adı verilen bir dış kılıfla örtülüdür ve en dıştaki tabaka da zarf olarak adlandırılır. HIV’de genetik materyal DNA değil RNA’dır. Bu nedenle virüsün, konak hücrenin aygıtlarını (bunlar sadece DNA’dan kopyalanabilir) kullanabilmesi için hücrenin mekanizmasını bozarak kendi RNA’sını DNA’ya kopyalaması gerekir. Sonuç olarak HIV’de bilgi akışı RNA-DNA-RNA-protein sırasını izler ve bu, normalde hücrelerde olarak bulunan akışın (DNA-RNA-protein) tersi gibi olduğundan bu virüsler (RSV dahil) retrovirüs olarak adlandırılır.

Aksak Bir Bağışıklık Sistemi

HIV AIDS’e neden olur, çünkü bağışıklık sisteminin normal işlev görmesi için belirleyici olan akyuvarları enfekte ederek yıkımlarına yol açar. İnsan vücudundaki sayısı 1 trilyondan fazla olan akyuvarların beş çeşidi bulunur. Bunlardan eozinofil, bazofil ve nötrofil olarak adlandırılanlar granüllü akyuvarlardır; lenfosit ve monosit (makrofaj) adı verilenler ise sitoplazmalarında granül içermeyen akyuvarlardır. Lenfositler ve makrofajlar kemik iliğinde yapılırlar, fakat kanın yanı sıra dalak ve lenf düğümleri gibi bölgesel merkezlerde bulunurlar. Lenfositler, T ve B lenfositleri olmak üzere ikiye ayrılır. B lenfositleri ya kendi kendilerine ya da T4 adı verilen yardımcı T hücrelerinin aktive etmesiyle

le antikor sentezler. T4 lenfositlerine bu adın verilmesinin nedeni yüzeylerinde CD4 olarak adlandırılan bir reseptör molekülü bulunmasıdır. Makrofajların da yüzeylerinde CD4 bulunur. Başka bir çeşit T lenfosit olan katil hücre (T8 lenfosit olarak da adlandırılır) de T4 yardımcı hücreler tarafından aktive edilir. T hücreleri antikor yapmaz, fakat hücrel bağışıklık olarak tanımlanan mekanizmada yer alırlar. T hücreleri, birbirleriyle kemokinler adı verilen ve başta T ve B lenfositleri ile makrofajlar olmak üzere başka akyuvarlara saldıran ya da onları aktive eden çözünür kimyasal maddeler aracılığıyla haberleşirler. Bu akyuvarların aktive olmaları için yüzeylerinde kemokini tanıyan bir reseptörün (kenetlenme istasyonlarına benzer) bulunması gerekir. Kemokin reseptörleri aynı zamanda virüs kapsit proteinlerinin; HIV'in, T hücreleri ve makrofajlarla birleşmesine ve içlerine girmesine izin veren bir şekil almalarına rehberlik eden bir giriş kofaktörü olarak da iş görürler.

Şimdi T lenfositlerini –HIV ile enfekte olabilen hücreler– daha yakından tanıyalım ve virüs ile konak hücrenin birbirleriyle nasıl etkileştiklerine göz atalım. HIV'in kapsit glikoproteinleri (zarftan geçerek dışarıya doğru uzanırlar) lolipopa benzer: “Çubuk” kısmı gp41, “şeker” kısmı gp120 olarak adlandırılır. Virüse ait bu iki proteinin görevi HIV'i hücrenin yüzeyine tutundurmak ve bağlamaktır: T hücresinin yüzeyindeki CD4, gp120'nin kenetlenmesini sağlar; kenetlenme olunca gp120, kemokin reseptörüne (CCR5) bağlanabilecek biçimde şeklini değiştirir ve bağlanmadan sonra HIV'in birleşmesi ve girişi gerçekleşir.

HIV enfeksiyonunun özelliklerinden biri T4 hücrelerinin yok olmasıdır. Virüsün serbest kalması için hücrenin doğrudan yıkımı dışında virüsün T4 hücrelerini nasıl yok ettiği tam olarak bilinmemektedir, fakat sayılarını artırma yeteneklerini baskılamasıyla ilgili olabilir.

Sağlıklı bir bireyde 1 mm^3 kanda yaklaşık 1000 T4 hücresi vardır ve HIV ile enfekte bir bireyde bu sayı yılda 40 ila 80 hücre kadar azalır. Hücre sayısı 400-800'e ulaştığında ilk fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkar. Fırsatçı enfeksiyonlar, normal koşullarda hastalığa yol açmayan, fakat bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde, vücudun eksik savunmasının sunduğu bu fırsatı değerlendirerek hastalık tablosu oluşturan enfeksiyonlardır. Deri ve mukozadaki sinir bozucu enfeksiyonlar ilk fırsatçı hastalıklardır. Ağızda (ve kimi zaman vulva ve penis ucunda) ağrılı yaralarla seyreden ve bir mantar olan *Candida albicans*'ın etken olduğu pamukçuk ile Herpes zoster virüsünün (suçiçeği virüsü) etken olduğu, genellikle enfeksiyondan 1-3 ay sonra ortaya çıkan ve çevresel sinirleri tutan viral hastalık zona bu hastalıklardandır. Ayrıca, ayaklarda ileri düzeyde mantar ve dilde Epstein-Barr virüsünün etken olduğu beyaz lekeler oluşabilir. Bu belirtiler ortaya çıktığında, hastada AIDS-ilişkili kompleks (AIDS-related complex, ARC) olduğu söylenir. Bu kişilerde lenfadenopati, aşırı kilo kaybı (vücut ağırlığının yüzde 10-15'i), aşırı gece terlemesi, ateş, inatçı öksürük ve ishal de görülebilir. Bazı kişiler enfekte oldukları halde yıllarca ARC belirtileri göstermezler, ancak yine de enfeksiyözdürler.

T4 sayısı 200'ün altına düşerse, kişide AIDS vardır denilir. Bu T hücresi düzeyinde, "AIDS belirleyici" fırsatçı enfeksiyonlar şunlardır: *Pneumocystis* pnömonisi, kriptokok menenjit ve toksoplazmoz (ve bu hastalıklar, ölümlerin yüzde 50 ila 75'inden sorumludur). T4 hücreleri sayısı mm^3 'te 100'ün altına düşerse, başka pek çok fırsatçı enfeksiyon ortaya çıkar: Histoplazmoz; sitomegalovirüs enfeksiyonu, körlüğe yol açan Herpes enfeksiyonu, akciğer hasarı ve sindirim sistemi patolojisi; *Mycobacterium avium* (kuş tüberkülozu) enfeksiyonu ve Herpes simplex virüsünün etken olduğu kronik uçuklar. Fırsatçı hastalık-

lar, vücudun güçten düşmesinin ötesinde etkilere sahiptir; AIDS ile ilişkili ölümlerin yüzde 90'ının nedenidirler. Ayrıca, başka durumlar da ortaya çıkabilir: Halüsinasyonlara ve demansa neden olan ensefalopati, motor kayıplar ve lenfoma. HIV'in AIDS'e neden olduğundan kuşku duyan az sayıda kişi vardır; yine de hastalığın kimi insanlarda hızla kötüye giderken kimilerinde böyle olmaması, bu virüs enfeksiyonunun kafaları karıştıran bir özelliğidir. Örneğin, bazı insanlar on yıla kadar asemptomatik kalabilirken bazılarında enfeksiyondan sonraki bir yıl içinde AIDS belirtileri ortaya çıkmaktadır.

Kalıtsal Direnç

HIV'in bir hücreyi enfekte etmesi için öncelikle o hücreye tutunması gereklidir (yukarıdaki satırlara bakınız). Tutunma süreci, CCR5 kemokin reseptörlerine bağlanmayı gerektirdiği için, reseptörü örneğin hücre yüzeyinde bulunmaması gibi bir mutasyona uğramış bir insan, HIV enfeksiyonuna duyarlı olmayacaktır, çünkü virüs bu kişinin T hücrelerini enfekte edemeyecektir. Batı Avrupa kökenli Beyazların yaklaşık yüzde 10'unda CCR5-Δ32 adı verilen ve Afrikalılarda, Ortadoğulularda ve Amerika'daki Kızılderililerde neredeyse hiç görülmeyen bir kemokin reseptörü mutasyonu bulunmaktadır.

Bu mutasyon nasıl ve ne zaman ortaya çıkmıştır? Bu varyantın Avrupa'da bu kadar sık görülmesinin nedeninin, çiçek salgınları sırasındaki yüksek ölüm hızının neden olduğu kuvvetli seçilim olduğu düşünülmektedir. Büyük bir olasılıkla, mutasyon ilk kez Avrupa'nın kuzeyinde 1000-1200 yıl önce oluşmuş, Vikinglerin kıtaya yayılması sonucu aralıksız olarak güneye ve Akdeniz kıyılarına kadar dağılmıştır. Δ32 mutasyonunu taşıyan kuşaklar hastalıktan etkilenmemişlerdir; CCR5'nin olmaması çiçek virüsünün

akyuvarların yüzeyine kenetlenmesini önleyerek virüsün akyuvarları işgal etmesini ve akyuvarların bir “feribot” gibi davranarak virüsü vücudun diğer bölgelerine taşımalarını engeller. Sonuç olarak, mutasyon sayesinde kişi, çiçeğin öldürücü etkisinden korunur. Çiçek virüsü için kenetlenme yeri olarak işlev gören CCR5, bir başka virüs, HIV için de reseptör görevi yapabilir. Böylece, CCR5-Δ32 HIV’e karşı koruyucu rol oynar; ancak tümüyle etkili olabilmesi için genetik olarak çift kopya edinilmiş olmalıdır; mutasyonun sadece bir kopyada bulunması, HIV’in invazyon* kapasitesini yüzde 50’den fazla azalttığı için AIDS’in ortaya çıkmasını geciktirir, ancak hastalığı tümüyle engellemez.

HIV “Kapmak”

HIV, çok bulaşıcı olmayan bir enfeksiyon hastalığına neden olur. Virüs yüksek sıcaklık, deterjan ve yüzde 10’luk çamaşır suyu ile öldürülebildiğinden eşyalarla (cansız objeler, fomit) çok kolay bulaşmaz. Kan emici böceklerle yayılan vektör kaynaklı bir virüs de değildir. HIV, esas olarak enfekte insanların salgılarında ve vücut sıvılarında bulunur. Yine de, en önemli enfeksiyon kaynakları, virüsün enfeksiyon oluşturmaya yetecek miktarda bulunduğu kan, anne sütü, vajina salgıları ve semendir. Virüs, hem serbest olarak hem de T hücrelerinin içinde bulunur. Virüs içeren sıvının bir enfeksiyonu başlatması için, deride veya mukozalarda bir yırtık ya da lezyon bulunması gereklidir. Ayrıca, enfekte kanın vücuda verilmesi, organ nakli veya enfekte anne sütünün emilmesi de enfeksiyonla sonuçlanabilir; virüs plasenta yoluyla da bulaşabilir.

HIV’in toplumda yayılması, bireylerin hareketinin rastlantısal ve daha yüksek yoğunluktan daha düşük bir yoğun-

* Vücudun patojen mikroorganizmaların saldırısına uğraması, hastalık etkeninin organizmaya girerek dokulara yayılması. (e.n.)

luğa doğru olduğu bir difüzyon süreci olarak düşünülebilir. Bu nedenle, yayılmayı etkileyen unsurlar arasında popülasyonun büyüklüğü, duyarlı bireylerin enfekte bireylerle temas etmesini sağlayan toplumsal etkinlikler ve uygulanan korunma önlemleri yer almaktadır. β 'nin temasın ortalama olasılığı, D'nin ne kadar süreyle enfekte olduğu ve c'nin birim zamanda temas sayısını ifade ettiği $R_0 = \beta Dc$ formülü kullanılarak bir popülasyonda AIDS gibi bir hastalığın yayılmasına neden olacak, yani R_0 değerinin 1'den büyük olduğu durum için "cinsel partner" değişim hızı hesaplanabilir. HIV için enfekte olma süresinin 0,5 yıl, temasın bulaşma olasılığının 0,2 olduğu durumda partner değiştirme sayısı yıllık 10 yeni partner olarak hesaplanabilir.

R_0 değeri konağın enfeksiyöz kalma süresiyle olduğu kadar bulaşma oranıyla da artar. HIV virülansındaki artışın bir sonucu olan AIDS'in, insanların cinsel davranışlarındaki değişim nedeniyle virüsün bulaşma oranının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir: Cinsel partnerlerin sayısında artış, HIV'in yayılmasında öylesine etkiliydi ki insanların hayatta kalması, parazitin hayatta kalmasının karşısında önemini yitirdi. HIV başlıca üç yolla bulaşır: (i) Virüsün vücuda girmesine olanak veren korunmasız cinsel ilişki (enfekte bir kadınla enfekte olmayan bir erkek arasındaki cinsel ilişkide bulaşma oranı daha düşüktür, çünkü vajinal salgı semenden çok daha az miktardadır; bununla beraber HIV oral seksle de bulaşabilir (kadınlara yapılan oral seks erkeklere yapıldığı orana göre daha az etkindir); (ii) HIV'le kontamine kan ve kan ürünleriyle; (iii) Plasentadaki ufak yırtılmalara ve/veya anne sütüyle beslenmeye bağlı olarak enfekte anneden çocuğa bulaşma.

Pan'dan Pandemiye

AIDS nereden çıktı? HIV 1980'den önce neredeydi? Pek çok kişi, epideminin New York ve San Francisco şehir-

lerinde homoseksüel topluluklarda başladığını ve daha sonra Avrupa'ya geçtiğini zannediyordu, fakat yeni kanıtlar AIDS'in önce Avrupa'da, Amerika'da hiç bulunmamış kişiler arasında ortaya çıktığını göstermektedir. Vakalardan biri, 1966 yılından önceki bir zamanda enfekte olmuş gözükten Norveçli bir denizciydi. Bu hastada yineleyen soğuk algınlıklarıyla lenfadenopati oluşmuştu; 1976'da demans ve zatürree sebebiyle yirmi dokuz yaşında hayatını kaybetmişti. Karısı ve kızı da fırsatçı enfeksiyonlardan ölmüşlerdi. 1971 ile 1973 yılları arasında üçünden alınarak incelenen serum örnekleri HIV pozitif çıkmıştır. Denizci 1961 ve 1962'de Kamerun'a gitmiş ve bu seyahat sırasında bel soğukluğu tedavisi görmüştü; o zamanlar enfekte olmuş ve ardından enfeksiyonu karısına ve çocuğuna bulaştırmış olmalıdır. 1959 yılında başka bir vakada ise Büyük Britanya'da bir denizci, HIV göstergesi olan tüm belirtilere sahipti; Britanya dışına yaptığı tek seyahatte Fas'a gitmişti. 1962'ye dek AIDS hastalarında görülenlere benzer fırsatçı enfeksiyonların bulunduğu 33 vaka tespit edilmiş ve bu enfeksiyonların yüzde 80'i 30'lu yaşlardaki erkeklerde bulunmuş olsa da kimse Avrupa'daki bu enfeksiyonların bir epideminin işareti olacağından kuşkulanmamıştı.

HIV'in üç tipi vardır: 1983'te keşfedilen HIV-1, 1982'de keşfedilen ve çoğunlukla Batı Afrika'yla sınırlı kalan HIV-2 ve 1990'da keşfedilen ve sadece Kamerun ile Gabon'da bulunan HIV-0. HIV-1'in iki alt tipi vardır: HIV-1A, HIV-1B. HIV-1A ve HIV-2, heteroseksüel ilişki yoluyla yayılır; HIV-1A HIV-2'den daha virülandır. HIV-1B Avrupa'da ve Birleşik Devletler'de baskın tiptir. HIV-benzeri virüsler ineklerde, aslanlarda, atlarda, koyunlarda, keçilerde ve maymunlarda bulunur. Fakat bu doğal konakların çoğunda bağışıklık eksikliğine ya çok az yol açar ya da hiç etkisi olmaz. Maymun virüsleri SIV olarak adlandırılır. 1980'lerde Gabon'daki yağmur ormanlarındaki şempanzelerde

(*Pan troglodytes*) yapılan keşifler şempanzelerdeki virüs (SIVcpz olarak adlandırılır) ile HIV arasında benzerlik olduğunu göstermiştir: Enfekte şempanzelerden alınan serum örnekleri veya enjeksiyonla verilen SIVcpz'ye karşı üretilmiş serum HIV-1'e reaksiyon vermiştir veya tersi durum söz konusudur. şempanzeler arasında cinsel ilişkiyle bulaşan ve hastalık oluşturmeyen SIVcpz, insan popölasyonuna, ormanda yaşayan ve vahşi hayvan eti ticaretiyle uğraşan insanlar aracılığıyla girmiştir veya biz böyle olduğuna inanıyoruz (şempanzeleri veya diğeri maymunları ilkel yöntemlerle parçalayan, bu hayvanların etini satan ya da çiğ veya az pişmiş olarak tüketen avcılar şempanzelerini tükürük ve kan gibi vücut sıvılarıyla temas etmişlerdir). Virüsün şempanzeden insana bu tür atlaması muhtemelen batı ekvatorial yağmur ormanlarının doğu kısmında, yani Kamerun'un doğusu, Kongo'nun kuzeyi ve Batı Afrika Cumhuriyeti'nde gerçekleşmiştir. İnsan popölasyonuna girmesinin ardından virüs cinsel temasla bulaşmıştır. 200-400 yıllık bir dönemde HIV-0 ve HIV-1'e evrildiğı, zamanla HIV-1'den daha virülan HIV-1A'nın türediğı tahmin edilmektedir.

Peki, HIV-1B nereden geldi? Avrupa'ya muhtemelen Afrika'dan geldi ve en olası bölge de bir zamanlar Alman Doğı Afrikası olan Kamerun'dur. 1880'lerde Avrupalılar Afrika'yı çok sayıda koloniye ayırmıştı. Fransızlar Batı Afrika'yı almışlar; İngilizler Sierra Leone, Gana ve Cape ile Mısır'a yerleşmişti; Almanlar Togo, Kamerun ve Batı Afrika'da etkindiler. Avrupa sömürgeciliğı Afrika'da büyük çalkantılara neden olmuştu ve Avrupalıların yerel halkla cinsel ilişki kurması hiç de ender değildi. Askerler ve denizcilerin Batı Afrika'dan Doğı Afrika'ya giderken virüsü de beraberlerinde taşıdıkları düşünülmektedir. I. Dünya Savaşı'nın sonunda, Alman kolonileri galipler tarafından ele geçirilince –Fransızlar Kamerun'un yüzde 80'ini, Britanyalılar yüzde 20'sini almışlardır– HIV-1 çoktan Victoria Gölü kıyılarında

filizlenmişti ve zaman içinde yavaşça HIV-1A olarak ortaya çıkacaktı. HIV-1B, muhtemelen 1939'da Kamerun'dan Danzig üzerinden Almanya'ya dönen 300 Alman tarafından Avrupa'ya sokulmuştu. Bu kişiler, I. Dünya Savaşı'ndan sonra Kamerun'da kalan fakat 1939'da savaş ilan edildiğinde arazilerini kaybedip gemiyle Almanya'ya iade edilen insanların bir parçasıydı.

1980'lerde Victoria Gölü çevresinde Uganda-Tanzanya bölgesinde ishal, kilo kaybı, ateşle seyreden –slim disease*– yeni bir hastalık tanımlandı. Görünüşe göre hastalığı Uganda'ya tüccarlar ve askerler Tanzanya'dan getirmişti. 1900'den 1950'ye kadar Afrikalı HIV-1 sadece endemik bir hastalık olarak kalacak ancak virülansının artmayacağı bir hızla bulaşmış gibidir. Ancak, 1960'ların sonu ve 1970'lerde tüccarlar ya da askerlerin girdiği heteroseksüel ilişkiler ve fuhuş virüse yeni imkânlar sunmuş ve sonuçta HIV-1A ortaya çıkmıştır. Morbidite ve mortalite değerleri artan ve kendini aşırı zayıflamaya neden olan “ince hastalık” ile gösteren virüs, Victoria Gölü çevresindeki merkezinden, kamyon yolları boyunca Uganda ve Tanzanya'nın ötesine taşınmıştır. AIDS, bugün Afrika'da giderek daha çok yayılmaktadır.

Eğer Afrika ormanlarındaki avcılarda HIV vardı ve virüs, AIDS benzeri bir hastalığa neden olduysa, bu niçin bunca yıl hiç fark edilmedi? Büyük olasılıkla küçük bir popülasyonda izole kaldığı ve Avrupalılar bu orman insanlarıyla 1890'lara kadar hiç ilişki kurmadığı için. İlaveten, Afrika kıtasında bu tip bir hastalık, beslenme yetersizliği veya sıtma, sarıhumma ve çengelli solucan enfeksiyonları gibi enfeksiyonların neden olduğu ağır tablodan farklı ve özel olduğu için gözden kaçmıştı. Virüsün başka insan topluluklarına ne zaman yayıldığı ve çeşitlendiği kesin olarak bilinmiyor, ancak bunun Afrika'da sosyoekonomik ve politik değişimlerin olduğu

* [İng.] İnce, zayıf hastalık. O dönemde hastalığa verilen ad. (ç.n.)

zamana denk geldiği sanılıyor: 1950'ler ve 1960'lar boyunca Afrika'da sömürgeci egemenlik son buldu, iç savaşlar yaşandı, aşılama programları kapsamında iğne ve şırıngalar tekrar tekrar kullanıldı, büyük kentler oluştu, cinsel devrim yaşandı ve Afrika içinde ve Afrika ile dünyanın kalanı arasındaki seyahatlerin sayısı arttı.

Japon makaklarından, Afrika yeşil maymunlarından, Afrika şempanzelerinden ve mangabeylerden* çeşitli SIV'ler izole edilmiştir. *Cercocebus atys* türü mangabeyden izole edilen ve SIVsm olarak adlandırılan virüs, HIV-2'yle en ilgili olanıdır. Gerçekten de HIV-2 ve SIVsm antikorları, bu iki virüsün ayırt edilemez olduğunu gösterir. Batı Afrikalı hayat kadınlarının yüzde 10'u hem HIV-2 hem de SIVsm pozitif, fakat Birleşik Devletler'de ve Orta Afrika'da SIVsm ile çok az reaksiyon verirler. HIV-2'nin Batı Afrika'daki Benin yağmur ormanlarında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bugüne kadar, büyük ölçüde, Batı Afrika'yla sınırlı kalmıştır; heteroseksüel ilişkiyle çok sınırlı olarak yayılmaktadır. HIV-2, HIV-1'e kıyasla daha az patojendir ve HIV-2 ile enfekte kişilerde AIDS olma riski düşüktür. *Cercocebus atys* SIV'i nereden aldı? Belki de selim bir hastalık oluşturan kedigiller bağışıklık yetmezliği virüsünü taşıyan büyük kedilerden. AIDS için bir aşı adayı olarak SIVsm ile denemeler sürmektedir.

Kemoterapi

Bir enfeksiyon etkeninin bulaşmasını kontrol altına almanın yollarından biri de ilaçla tedavidir. HIV enfeksiyonlarının tedavisi, HIV'in tanımlanmasından yıllarca sonra bile olanaklı değildi. Fakat Burroughs-Wellcome'da bir antiviral programını yöneten George Hitchings ve Gertrude

* *Ceropithecidae* familyasının *Cercocebus* cinsini oluşturan ince yapılı uzun bacaklı beş maymun türünün ortak adı. Burada özellikle *Cercocebus atys* türünden bahsediliyor. (ç.n.)

Elion'un çabalarıyla bu durum değişecekti. Kimyager-farmakolog olan Hitchings ve Elion çiçek virüsüne karşı etkili bileşikler üretmişlerdi. Bunlardan bazıları, kansere karşı etkilerinin de araştırılması için New York'taki Sloan-Kettering Enstitüsü'ne gönderildi. 1947'de iki araştırmacı, akut lösemi tedavisinde etkili bir madde olan 2,6- diaminopürin'i sentezledi. Bu gelişme ikiliyi, tümörlere karşı etkili olacak kemoterapötikler üzerinde araştırma yapmaya teşvik etti ve bu sayede 1948'de kanser hücrelerinin durdurulamaz kopyalanmasını sekteye uğratan –nükleik asit bazı analogu– pek çok bileşen elde ettiler. AIDS pandemisi başladığında, Burroughs-Wellcome'ın elinde büyük bir antitümör maddeler ordusu vardı. Bunlardan biri, 1964'te bulunmuş olan azidotimidin (AZT) adlı ilaçtır. AZT kısa sürede, AIDS için başlangıç tedavisi ilacı oldu (1980'lerin sonunda). Antiviral ilaçlar konusundaki araştırmaları için Hitchings ve Elion 1988 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldı.

HIV'in nasıl kopyalandığını anlamak, retrovirüslerin kopyalanmasını durduran ilaçların akılcı bir şekilde tasarlanmasında temel teşkil etti. Her ne kadar günümüzde HIV enfeksiyonunu tedavi eden ilaçlar bulunmasa da, bazı ilaçlar belirtilerin yayılmasını yavaşlatmakta ve ömrü uzatmaktadır. En yaygın kullanılan ilaç olan AZT, virüsün çoğalmasını önleyerek AIDS'in ortaya çıkmasını geciktirmektedir. Revers transkriptaz yoluyla RNA'nın DNA'ya kopyalandığı hızlı çoğalan bir virüs söz konusu olduğunda, timidinin yerine anormal nükleik asit bazı AZT hücrenin kopyalama makinesini çalışamaz hale getirir ve bunu yapmakla yeni virüs partiküllerinin sentezini durdurur. AZT, aynı zamanda, konak hücre DNA'sının içine girse de bu, virüs DNA'sına kıyasla çok daha düşük düzeyde olduğundan toksik etkisi sınırlıdır. Yine de, AZT kemik iliğinde alyuvar oluşumunu engellediğinden AZT ile tedavi olanlarda mide bulantısı, kilo kaybı ve anemi görülür. Virüs nükleik asit sentezini dur-

duran ddC (dideoksisitidin) veya ddI (dideoksiinozin) gibi diğer ilaçlar da benzer biçimde iş görür. Nükleosit analogları veya revers transkriptaz inhibitörleri olarak adlandırılan bu ilaçlar ve AZT ucuz olmadıkları gibi genellikle her gün düzenli olarak alınmaları gerekir.

Virüs proteinlerini parçalayan proteaz adlı virüs enzimini HIV'in dokuz geninden biri kodlar. Virüs proteinleri, bağlaca yer verilmeden oluşturulmuş birleşik bir cümleyi andıracak şekilde ardı ardına sentezlenir ve proteaz, bu uzun virüs proteinini, bir araya geldiklerinde tam bir virüs partikülü oluşturacak şekilde daha kısa parçalara böler, yani ayrı sözcükler oluşturur. HIV tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardan bazıları bu virüs proteazını hedef almaktadır ve bölme sürecine ket vurur; bu ket vurma gerçekleşirse, kısa virüs proteinleri ve dolayısıyla tam virüs oluşturulamaz. Proteaz inhibitörleri (indinavir, sakinavir ve ritonavir) pahalıdır. Bunlar, kopyalanmayı önlemek amacıyla revers transkriptaz inhibitörleri ile kombine edilmişlerdir ve kombinasyon virüs üretimini yüzde 90-99 oranında azaltabilir. Ancak bu da çok masraflı bir tedavidir. Bunların dışında, HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy, yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi) olarak da adlandırılan bir üçlü tedavi de vardır. Bu tedavide bir proteaz inhibitörü ve AZT gibi bir retrovirüs revers transkriptaz inhibitörünün yanı sıra bir nonnükleosit revers transkripsiyon inhibitörü birlikte kullanılır.

AIDS'in kendini göstermesi uzun bir zaman aldığı için, yeni bir maddenin kısa bir süre sonraki etkinliğinin değerlendirilmesi güç olabilmektedir. Çoğu virüste olduğu gibi, AIDS etkeni virüsü de konağa zarar vermeksizin öldürmek zordur. Kombinasyon tedavisiyle bile ilaca dirençli virüsler ortaya çıkmaktadır. İlaçla tedavi iki yüzü keskin bir bıçak gibidir: Hastaya yararlı olabilir, fakat eğer bulaşıcılığı azaltmıyorsa topluma tam yararlı olamaz. Yapılan hesaplamalara göre, hastanın bulaştırıcılığını yitirmesi için virüs

partiküllerinin sayısının 1 µl serumda 50'nin altına düşmesi gerekir. (Ancak, virüs sayısı başarıyla düşürülse bile vücutta bir virüs rezervuarının kaldığı ve tedavi durdurulduğunda virüs sayısının yeniden arttığı gösterilmiştir.) AIDS'le ilgili bir diğer sorun, hastanın hayatını kaybetmesinin asıl nedeni olan fırsatçı enfeksiyonların da tedavi edilmesi gereğidir.

İlaç direnci nasıl gelişmektedir ve ilaç kombinasyonu nasıl önlenabilir? İlaç direnci doğal seçilimin bir sonucudur; hayatta kalmayı en iyi başarabilen ve çoğalan genotipler genlerini gelecek kuşaklara aktarır ve zamanla frekansları artar. İlaç direnci bu yolla oluşmaktadır. Sıradan bir HIV hastasında 1 milyar virüs partikülü olduğunu ve bunların 10.000'de 1'inin virüse, antiviral maddelerin öldürücü etkilerinden kaçabilme özelliği kazandıran bir mutasyon taşıdığını varsayalım. Hasta bu ilaçla tedavi edildiğinde, sadece mutant virüsler hayatta kalacaktır ve bunlar ilaca dirençli olanlardır. Sonuçta, yaklaşık 10.000* virüs partikülü kalmıştır ve bunlar artık ilaca devam edilse bile çoğalabilirler, sayılarını artırırlar ve bir süre sonra virüs popülasyonunun tamamı dirençli hale gelir. Ancak, ikinci ve eşdeğer etkili ikinci bir ilacın da tedaviye eklendiğini varsayalım. Yine sadece 10.000'de 1 virüsün bu ilaca dirençli olduğunu düşünelim. İki ilaç birlikte kullanıldığında dirençli virüs sayısı 1'den azdır. Üçüncü bir ilaç eklendiğinde, canlı kalan virüs bulunma olasılığı daha da azalır. Özetle HAART, ilaç direncini geciktirmeyi ya da önlemeyi olanaklı kılmaktadır.

Kontroldeki Yetersizlik

HIV'in tanımlanmasından kısa bir süre sonra, HIV'e karşı oluşan antikorların saptanması için özgül ve duyarlı

* Burada hesap hatası yapılmıştır. Bu değerin 100.000 olması gerekir. Ancak sonraki açıklamalar bu değeri esas aldığından hata düzeltilmemiştir. (e.n.)

bir deney (test) geliştirildi. Böylesi bir tanı testini kullanarak, çok sayıda kişinin serumlarının taranması ve enfekte olanların belirlenmesi olanaklı olmuştur. (Böyle kişiler serum pozitif veya seropozitif olarak adlandırılır.) Bu basit testin, halk sağlığı açısından da doğrudan ve büyük etkileri oldu; Birleşik Devletler’de ve başka ülkelerde kanlara HIV taraması yapılabildi. 1985 yılına gelindiğinde, bu tarama işlemi sayesinde bir kan örneğinde HIV olup olmadığı büyük bir kesinlikle söylenebiliyordu. Böylece kan nakline bağlı milyonlarca potansiyel enfeksiyonun önlenmesi de olanaklı oldu. Ayrıca, antikor testi, hastalığın dünyadaki durumunu ve evrimini belirleyebilmek amacıyla yapılan epidemiyolojik araştırmalarda da kullanılabildi. Antikor testi sayesinde hastalar henüz klinik belirtiler ortaya çıkmadan belirlenebilmekte ve HIV enfeksiyonlarının gerçek klinik seyrinin daha ayrıntılı tanımlanması mümkün olmaktadır. The Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) yakın zamanlarda, laboratuvar dışında uygulanabilen ve yaklaşık 20 dakika içinde sonuç veren hızlı bir HIV antikor testine onay verdi. Pozitif test sonucu alanlara bir doğrulama deneyi uygulanmalıdır; bununla beraber seronegatif kişiler, o an enfeksiyon belirtisi olmasa da zaman içinde pozitif olabileceklerini ve bu nedenle HIV olmadığından emin olmak için testin tekrarlanması gerektiğini bilmelidir.

Tüm dünyada 40 milyondan fazla insanda HIV’e karşı antikor bulunabilmesine karşın bu kişiler virüsle enfekte olmaya ve hastalığı başkalarına bulaştırmaya devam etmektedirler. Gerçekten de, her gün 14.000’den fazla yeni enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. HIV güçlü bir antikor yanıtına neden olsaydı da bu antikorların virüsü nötralize etmedikleri ya da virüsü vücuttan uzaklaştırmadıkları açıktır ve reenfeksiyona* karşı korunma söz konusu değil-

* Farklı bir kaynaktan bulaşan aynı etken ya da ilk enfeksiyonun vücuttan tümüyle uzaklaştırılamamış etkeni tarafından oluşturulan enfeksiyon. (ç.n.)

dir. Bunun nedeni HIV'e karşı oluşan antikorların kritik reseptör bölgelerine ulaşamaması ve HIV'in tutunması ve hücreye girişinden sorumlu olan gp120'deki yapı değişimlerini bloke edememesidir. Ayrıca, etkin bir antikor üretilse bile, bu antikor büyüklüğü nedeniyle enfekte hücreye giremeyeceği ve virüsü öldüremeyeceği için HIV, bölünmeyen T hücrelerinde uzun süre kalabilir. Bir kişide 100.000 enfekte T hücresi bulunduğunda, enfeksiyonu yok etmenin 60 yıl süreceği tahmin edilmektedir. Bölünmeyen T hücrelerinde gizlenme yeteneğine ilave olarak HIV, T yardımcı hücrelerini baskılayarak bağışıklık sistemini işlemez hale getirebilir. Virüs bunu, sadece T yardımcı hücrelerini tümüyle yıkıma uğratarak (virüs partiküllerinin serbestleşmesiyle) değil, bu hücrelerin üretim hızlarını yavaşlatarak da yapar.

Vücut enfeksiyona karşı koruyucu bir bağışıklık yanıt oluşturmamadığından, çiçek, kızamık, çocuk felci ve grip gibi virüs enfeksiyonlarında olduğu üzere bağışıklık sisteminin aşı yoluyla uyarılmasının olanaklı olup olmadığı sorusu akla gelebilir. HIV'in AIDS etkeni olarak tanımlanmasından bu yana geçen onlarca yılda, 35'ten fazla aşı adayı, on ülkede 10.000'den fazla gönüllünün katıldığı ve yıllık maliyeti 650 milyon dolardan fazla olan 65 klinik çalışmada denenmiştir. Bu aşılar, zayıflatılmış bir virüsten veya virüsün bir parçasından, tek başına veya zararsız virüs partikülüne bağlanmış olarak veya çıplak HIV RNA'sından ibaretti, fakat hiçbiri tam etkili olmadı. Bunun nedenleri, virüste çok sık mutasyon olması, etkin bir hücresel bağışık yanıt oluşturma zorluğu ve bağışıklık sisteminin enfeksiyondan hemen sonra HIV replikasyonunun gerçekleştiği birincil yer ve aynı zamanda yeniden temas halinde bir bağışık yanıtın kamçılanması için gerekli bellek T hücrelerinin kaynağı olan bağırsak lenfoid dokusunda etkili olmak üzere hedeflenememesidir. Böylesi aşılar geliştirilebilirse HIV ile enfekte olanlara uygulamanın sonuçları ne olabilir? Aşılama, bağı-

şıklık sistemi baskılanmış olan HIV’li kişilerin başka aşılarla yanıtlarını nasıl etkileyecektir?

Bir aşı ve etkin bir ilaç tedavisinin olmaması durumunda enfeksiyonu önlemek ve HIV’in yayılmasını azaltmak için ne yapılabilir? Birkaç yöntemden bahsedilebilir: (i) Cinsel ilişkiden kaçınmak; (ii) Enfekte olmayan bir kişiyle tek eşli cinsel yaşam sürdürmek; (iii) Özellikle birden fazla cinsel partneri olanlar ve anal ilişkiye girenler gibi yüksek risk grupları için, riskli davranışlardan sakınmak; (iv) Kontamine olmuş iğnelerin kullanımını önlemek için iğne değişim programları uygulamak; (v) Kondom ve diyaframların etkinliğini vurgulamak; (vi) Erkeklerde sünnet; (vii) HSV-2 (Herpes simplex virüs) için asiklovir tedavisi.

Her ne kadar AIDS salgınının erken dönemlerinde virüs kan ürünleriyle (örneğin, hemofili hastaları için faktör VIII’in hazırlanması) ve kan nakli sırasında tam kanla da yayılabildiyse de, kanların ve kan ürünlerinin taranmasının sonucu olarak 1985’ten beri kan ve kan ürünleri bulaşmanın olası kaynakları değildir. Sağlık çalışanları, enfekte bir kişinin vücut sıvılarının alıcının kan dolaşımıyla temas etmesi durumunda daha yüksek risk altında olabilirler.

“Güvenli seks”, virüs içeren vücut salgılarının naklini en aza indiren uygulamaları tanımlar. Oral, anal veya vajinal seks sırasında kondom kullanmak virüsün bulaşma şansını azaltabilir, ancak kondom doğru şekilde kullanılmalıdır. Kondom, ereksiyon halindeki penise, ucunda meni için yer bırakacak şekilde takılmalıdır. Çekilme penis yumuşamadan önce olmalı ve kondom kesinlikle yeniden kullanılmamalıdır. Lateks kondomlar dayanıksızdır, zamanla ya da sıcaklık yüzünden bozulabilir. Vazelin gibi petrol-bazlı kayganlaştırıcılar yerine su-bazlı olanlar kullanılmalıdır.

Kimileri yüksek kusur oranları nedeniyle AIDS’ten korunmada pek işe yaramadığı düşüncesiyle kondom kullanımından kaçınmaktadır. Gerçekte ise kondom HIV

bulaşmasını önlemede çok etkilidir, fakat devamlı ve doğru şekilde kullanılması gerekir. Yüksek oranda kusura işaret eden istatistiklerin çoğu, doğum kontrol amacıyla kondom kullanımıyla ilişkilidir ve kondom kullanımına rağmen hamile kalınan bebeklerin sayısı esas alınmıştır. Ancak, bu kusurun nedeni kondomun kendisi değil, düzensiz kullanım veya doğru şekilde kullanılmaması olabilir. İstenmeyen sonuçların çoğunluğunun, yukarıda ana hatları çizilen kondom kullanma adımlarına uymayan küçük bir azınlıkta görüldüğünü ortaya koyan en azından bir çalışma vardır.

Kondom kullanımından kaçınanlar kimi zaman bu pervasız davranışı, HIV'in çok küçük olması nedeniyle kondomdaki deliklerden geçebileceğini iddia ederek haklı çıkarmaya çalışırlar. Bu kişiler HIV veya bir kondomdaki lateksin moleküler özellikleri konusunda çok az bilgiye sahiptir. Birincisi, virüslerin çoğu T4 hücrelerinin içinde bulunur ve bu hücreler, kondomdan geçmeyen spermden büyüktür (aksi halde kondomlar doğum kontrolünde işe yaramazdı). Hatta serbest virüs bile kondom duvarından geçmez, çünkü bu virüs kondom duvarını geçemeyen su moleküllerinden bile daha büyük milyonlarca atoma sahiptir. Son olarak, kimileri kondomun yırtılmasından kaygılanır. Bu durum çok ender yaşanır; kondomlar üretim aşamasında detaylı testlere tabi tutulur. Yırtılma genellikle uygun olmayan saklama koşulları ve petrol-bazlı kayganlaştırıcıların kullanılmasına bağlıdır. Kondomla korunmaya ilişkin en güçlü kanıt, denek eşlerden birinin HIV ile enfekte olduğu, diğerrinin olmadığı Avrupalı çiftlerin araştırıldığı bir çalışmada ortaya konmuştur. Düzenli olarak kondom kullandığını bildiren 123 çiftten çalışma öncesi enfekte olmayan bireylerden hiçbirisi temas sonrası enfekte olmamış, buna karşılık düzensiz olarak kondom kullanan 122 çift içinde çalışma öncesi enfekte olmayan 12 kişi enfekte olmuştur. Kondom kullanımının da dahil olduğu "güvenli seks" riski azaltmak-

ta, fakat tümüyle ortadan kaldırmamaktadır. Benzer şekilde, araba kullanırken emniyet kemeri takarak ve dikkatli sürerek yaralanma ve ölüm riskini azaltabiliriz, fakat bize yönelik tehditlerin tamamını ortadan kaldıramayız.

Davranış Biçimleriyle Kontrol

AIDS'in yayılmasını kontrol altına almada riskli davranışlarda yapılacak değişikliklerin etkisi, "San Francisco Genç Adamlar Sağlık Araştırması"nda elde edilen veriler kullanılarak oluşturulmuş bir kuramsal bulaşma modelinde açıkça gösterilmiştir: Model üç soruya cevap aramıştır: (i) HIV aşısı mevcut olsa, HIV'i yok etmek için toplumdaki genç homoseksüel erkeklerin ne kadarının aşılanması gerekir? (ii) HIV'in kökünün tamamıyla kazınması için böyle bir aşının ne kadar etkili olması gerekir? (iii) Kitlesel bir aşılama programı uygulanırsa, cinsellikle ilgili riskli davranışlardaki değişiklikler ne kadar etkili olacaktır? Modelde, pasif anal seks partnerleri ve kondom kullanımı gibi cinsel risk davranışları verileri kullanıldığında R_0 değerinin (enfekte olmamış bir popülasyona bulaştırıcı bir kişinin girmesi sonucunda ortaya çıkan ikincil vakaların sayısı) 2 ile 5 arasında olduğu tahmin edilmiştir. (Çalışmanın yapıldığı zamanda, San Francisco'da genç homoseksüel erkeklerde enfeksiyon oranı yüzde 18'di.) R_0 değerinin 2 olduğu durumda model, virüsün kökünün kazınabilmesi için aşılananların yüzde 80'inin bağışıklık kazanması gerektiğini öngörmüştür. Bir başka deyişle enfeksiyona duyarlılık yüzde 95 azalacak ve bağışıklık, 35 yıl yarılanma ömrüyle kalıcı olacaktır. Ancak, R_0 değerinin 5 olduğu durumda HIV'in ortadan kaldırılabilmesi için aşının etkinliği en az yüzde 80, aşılananların oranının yüzde 100 olması gereklidir. Çalışmaya katılanlar, aşının etkinliğinin yalnızca yüzde 50 olması halinde aşı deneylerinde yer almayacaklarını belirttiklerinden kitlesel

aşılama programının, salgının şiddetini artırması olasıdır. Riskli davranışlarda bir değişim olmaz ve R_0 değeri 5 olursa yüzde 60 etkili bir aşı, salgını ortadan kaldıramayacaktır. Hatta yüzde 80 etkili bir aşıyla bile aşılama oranının yüzde 100 olması gereklidir. Ancak, riskli davranışlar yarı yarıya azalır, yüzde 60 etkinlikli bir aşıyla da eradikasyon mümkün olabilecektir. Kuramsal modele göre kitlesel aşılama kampanyası gerçekleşmeksizin yalnızca riskli davranışlarda bir azalma olması durumunda bile HIV'in kökü kazınabilir. Örneğin, R_0 değerinin 2 olduğu durumda riskli davranışlar yüzde 50 azalmalı, 5 olduğu durumda ise bu oran yüzde 80 olmalıdır. Modelin bir diğer sonucu, çok etkin bir aşının bulunması durumunda bile (ki bugüne kadar bulunamamıştır), eradikasyonun sağlanması için aşılama oranının çok yüksek olması gerektiğidir. Etkili aşının yanı sıra riskli davranışlarda anlamlı bir azalma olmaksızın San Francisco'da HIV'in eradikasyonunun sağlanabilmesi pek mümkün görünmemektedir. Modele göre, HIV eradikasyonu ancak etkili koruyucu aşıların ve davranış değişikliklerinin eşzamanlı uygulanmasıyla mümkündür. Günümüzde, HIV'in yayılmasını önlemenin tek etkili yolu davranışsal korunmadır.

Sosyal Bağlam

Avrupa'ya hıyarcık (bubon) vebası 1347 yılında, Orta Asya'yı boydan boya aşan kervan yollarını arşınlayan tüccarların yerlerinden ettiği enfekte sıçanlar ve üzerlerindeki pirelerle taşındı. Dört yıl içinde vebanın en kuvvetli şekli olan Kara Ölüm, 30 milyon kadar insanın yaşamına son verdi. Kara Ölüm gibi AIDS de, büyük çelişkilere neden olmaktadır. Halkın sağlığını iyileştirmek ve korumak konusunda hükümetin rolü ne olmalıdır? Toplumun esenliği ile bireysel haklar arasında nasıl bir denge tutturmalıyız?

Hastaları belirlerken ve toplumdan ayırırken sınırlarımız ne olmalıdır? Bireyin sosyal sorumluluğu nedir? Mikroorganizmaların nasıl hastalık ve ölümlere neden olduğunu bilmemize ve enfeksiyon hastalıklarının bulaşma yollarına ilişkin detaylı bilgilerimize karşın, AIDS dahil salgınlara karşı toplumsal tepkiler ancak zaman içinde oluşmaktadır. Salgınlar biyolojik ve sosyal öğelerin karmaşık etkileşimlerinin sonuçlarıdır ve her hastalığın kendine özgü özellikleri olmasına ve geçmiştekinden çok farklı bir sosyal yapının mevcut olmasına karşın tarih sürekli bir tekrar içinde gibidir. Kısacası, insanlar nedenini anlasalar bile bir salgın hastalığa olumlu yaklaşmazlar. Gerçekten de bubon vebasına karşı ortaçağdaki tepkiler ile günümüzde AIDS’le ilgili kimi korkular arasında paralellikler görmek olanaklıdır. Bunların bazıları, hekimlere, sağlık sistemine ve devlete karşı hissedilen güven bunalımının yanı sıra yabancı düşmanlığından kaynaklanmaktadır.

Kökenleri bilinsin ya da bilinmesin, bir epidemik hastalıkta benzer bir davranış biçimi görülür. İlk önce, korku ve kaygı, sonrasında kaçış ve inkâr gelir. Bir sonraki aşama, yapılacak değişiklikleri haklı çıkaracak bir savunma olabilir: “Halk ne pahasına olursa olsun korunmalıdır.” Örneğin, hastaların yanı sıra taşıyıcıların da tanımlanmasına yönelik bir tarama programının başlatılması istenebilir ve/veya halk sağlığı önlemi olarak enfekte bireylerin toplumdan uzaklaştırılması ve izole edilmesi (karantina) talep edilebilir. Hastalıkla ilgili bir politika bile geliştirilebilir: Resmi kurumlar oluşturulur ve bunlar, halk sağlığı önlemleri, tanı, tedavi, araştırma ve aşı geliştirme için kaynakları kontrol etmeye başlar. Acil önlemler alınır: Özel hayatın gizliliği ve seyahat özgürlüğü gibi kimi medeni haklar ortadan kaldırılabilir; hastanın mahremiyet hakkı geçersiz kalabilir. Etkenini, bulaşma şeklini ve olası kontrol yöntemlerini bilsek bile bir hastalık toplumsal ayrışmalara neden olabilir, toplumdaki

dinsel, politik ve kültürel önyargıları su yüzüne çıkarabilir. Sonuç olarak, gelişmiş toplumlarda bile bir feryat duyulur: “Enfeksiyonun kaynağını bulun.” Birleşik Devletler’de çoğu kez AIDS’le ilişkilendirilen gruplar genellikle hor görülen, ev ya da iş bulmakta veya gündelik ilişkilerde ayrımcılığa maruz kalan kişiler (farklı cinsel yönelimleri olanlar, rasgele cinsel ilişkide bulunanlar, uyuşturucu bağımlıları, hayat kadınları) olduklarından bir gün şunu duyabiliriz: “Fakirlerden, homoseksüellerden, uyuşturucu bağımlılarından, bekâr annelerden, hayat kadınlarından... kurtulalım.” Sonra, tehlikeli taşıyıcılar olabileceklerinden, klinik belirtiler göstermeseler de enfekte bireylerin gönüllü ya da zorunlu olarak karantinaya alınması istenebilir. Ancak, deneyimler çok sayıda kişinin uzun süre karantinada tutulmasının başarılı sonuçlar vermediğini göstermektedir ve AIDS gündelik, sıradan temas ve damlacık enfeksiyonuyla bulaşmadığı için, toplumun korunmasında karantinanın etkisi çok azdır. Bulaşıcı hastalıkların, sosyal ve politik anlamda özgül tepkiler doğurabildiğini anladığımızda, önemli salgınlarla daha gerçekçi ve etkili olarak mücadele edebiliriz. Ve George Santayana’nın dikkat çektiği gibi, “Geçmişi hatırlamayanlar onu yeniden yaşamak zorundadır.”

Sonuçlar

AIDS salgınları tüm dünyada aynı değildir. Bir tek salgından söz edilemez, çok sayıda salgın vardır. Her biri, coğrafi bölgeye ve zamana göre değişen farklı dinamiklere sahiptir ve farklı seyreder. Farklılıklar küçük olabilir ama özgün ve kimi zaman yeni stratejiler gerektirecek kadar önemlidir.

1981’den beri AIDS yüzünden yarım milyondan fazla Amerikalı hayatını kaybetmiştir. Bu, Amerikalıların 20. yüzyılda katıldığı tüm savaşlarda verdikleri kayıplardan daha büyük bir sayıdır. Enfekte olan kişilerin sayısındaki

artış sarsıcıdır: 1981’de Birleşik Devletler’de 12 olan vaka sayısı bugün 400.000 civarındadır. Her yıl 40.000 Amerikalı enfekte olmaktadır. Yine de, Birleşik Devletler’de HIV/AIDS endişesi azalmaktadır. Günümüzde, toplumun sadece yüzde 17’si AIDS’i “öncelikli sorun” olarak görüyor. Bunun bir gerekçesi de, HAART’a daha kolay ulaşılabilmesinin bir sonucu olarak AIDS’le ilişkili ölümlerin sayısındaki büyük düşüş olabilir. Ayrıca, AIDS hastalarının profilinde, orta sınıf Beyaz erkek homoseksüellerden ülkenin iç kısımlarındaki şehirlerde ve Güney’in kırsal bölgelerinde yaşayan yoksul Siyahlara ve Latin kökenlilere doğru zaman içinde gözlenen kayma nedeniyle toplumun geneli, salgından daha az endişe duymaktadır. AIDS vakalarının sayısında artış olmaması için, bir bireyin HIV durumuna ilişkin daha fazla bilgiye sahip olunması gerekir. Bu bilgi olmadan, enfekte bir birey kendisinin bulaştırıcı olup olmadığını bilemez ve tedavi olmayı düşünmez. Yaklaşık 850.000-950.000 enfekte Amerikalı’nın dörtte birinin HIV taşıdığını bilmediği tahmin edilmektedir. Bir diğer endişe, AIDS vakalarının büyük çoğunluğunu hâlâ, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerin oluşturmasıdır ve bu grupta enfekte olanların sayısı artmaktadır. Bu, HIV/AIDS’in artık ölümcül bir hastalık olarak görülmemesine, metamfetamin gibi canlandırıcı ilaçların kullanımındaki artışa, internet üzerinden anonim cinsel partnerlere ulaşmanın daha kolay olmasına ve tekrar tekrar aynı korunma mesajlarını duymaktan dolayı hissedilen “bıkkınlığa” bağlı olabilir.

Afrika’daki AIDS, Kuzey Amerika ve Avrupa’dakine pek benzemez. Hastalık Afrika’da Darwin kuramından bir sapma gösterir: Toplumun en zayıfları değil en sağlıklıları ölmektedir. Yetişkinler, arkalarında yaşlıları ve gençleri bırakarak, hayatlarının baharında ölmektedir. Cinsel olarak aktif olan herkes risk altındadır. Bebeklere HIV, enfekte annelerinden bulaşmaktadır. Çoğu enfekte kişi hastalığı

nasıl kaptığını bilmemektedir, ama çökmüş bağışıklık sistemleriyle fırsatçı enfeksiyonlardan ölecekleri kesindir. AIDS epidemisinin en kötü tabloyu çizdiği yer, erişkinlerde (15-49 yaş) prevalansın yüzde 8 olduğu ve her yıl 3,8 milyon yeni enfeksiyonun ortaya çıktığı Sahra altı Afrika'sıdır. Hepsi de güney yarımkürede olan yedi ülkedeki erişkinlerde prevalans yüzde 20'dir; en yüksek oran yüzde 36 ile Botswana'dadır, bunu yüzde 25 ile Svaziland, Zimbabve ve Lesotho izlemektedir. Bu ülkelerdeki sorunun başlıca nedeni, yaygın bir ulaşım sisteminin sağladığı hareket kolaylığı ve başta madenciler olmak üzere işçi göçüdür. Afrika'nın başka bölgelerinde de HIV enfeksiyonu oranları yüksektir: Fildişi Sahili, dünyada en kötü etkilenen ülkelerdendir, Nijerya'da prevalans yüzde 15'tir. Ortalama yıllık gelirin 350 dolar olduğu Afrika'da üçlü tedavinin (bugün Birleşik Devletler'deki maliyeti 10.000 dolar) karşılanması olanaksızdır. Tüm HIV enfeksiyonlarının tedavisi için yılda 2 milyar dolar gerekir. Tedavi olmadıkları takdirde bu kişiler hastalanacak ve AIDS'ten öleceklerdir; önlem alınmadığında enfeksiyon oranları da kontrol edilemeyecektir. Olması gereken sağlık sistemi mevcut değildir, etkili bir yönetim yoktur ve kıta politik kargaşalar nedeniyle perişan olmaya devam etmektedir.

Epidemi tüm Afrika'da durmaksızın yayılırken doğrultusunu en yüksek risk altındakilerden sıradan insanlara çevirmiş, daha çok şehirlerde görülürken kırsal alanları da etkilemeye başlamıştır. Bulaşma çoğunlukla heteroseksüel ilişki yoluylaadır. Ancak, 15 yaş altı çocuklarda görülen HIV vaka sayısı 1 milyonu aşkındır ve bunlar virüsü annelerinden almışlardır. AIDS nedeniyle öksüz kalmış çocukların sayısı günümüzde 13 milyonun üstündedir. Dünya Bankası verilerine göre, Afrika'nın 1970'te yüzde 3,5 olan dünya ihracatındaki payı yüzde 60 düşüşle 1990'ların sonunda yüzde 1,5 olmuştur. Bu kayıp, bölgenin toplam ekonomik

çıktısında yüzde 21'lik bir düşüşe denktir ve Afrika'nın aldığı 13 milyar dolar yıllık yardımdan beş kat fazladır. İşin insani boyutunda ise, insanların genellikle geçimlik tarımla uğraştığı bu yerlerde, cenaze masraflarının karşılanabilmesi için hayvanların satıldığı ve öksüz, deneyimsiz çocukların hayvanların bakımını üstlenmek zorunda kaldığı ve okula gidemediği görülür. Tüm yerleşimler pek çoğu kendine bakmak, kendi kendini korumak zorunda olan öksüzlerle doludur. Aşırı bir yoksulluk içindedirler, yetersiz beslenirler, ruhsal acı çekmektedirler, suça ve fuhşa sürüklenirler ve toplumsal huzursuzluğun bir parçası olurlar. İnsan kayıpları zaten kırılgan olan ekonomiye zarar vermekte, sivil toplumu çökertmekte ve politik istikrarsızlığa yol açmaktadır. Afrika'da AIDS'e karşı genel bir duyarsızlık hüküm sürdüğünden, enfeksiyon oranları artmakta, yaftalamaları şiddetlendirmekte, hastalığın inkarı ölümü hızlandırmakta ve bilgi ile davranışlar arasındaki uçurum giderek daha da büyümektedir.

Doğu Avrupa'da epidemi daha çok, enjeksiyon vasıtasıyla uyuşturucu kullananlarla sınırlıdır ve ülkelerin ekonomik ve sosyal devrimler yaşamasına bağlı olarak, hızlı biçimde yayılmaya devam etmektedir. Enjeksiyonla uyuşturucu kullananlar, hastalığı eşlerine ve hayat kadınlarına bulaştırır. Vietnam'da AIDS prevalansı Birleşik Devletler'den daha düşüktür, fakat Doğu Avrupa ülkelerinde olduğu gibi, sorun enjeksiyonla uyuşturucu kullananlardır. 80 milyon Vietnamlının 130.000'inin HIV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir ve enjeksiyonla uyuşturucu kullananlar arasında enfeksiyonun yayılmasını yavaşlatmakta başarı sağlanamamıştır. Bu enfeksiyonlar şimdi Çin'e sıçramaktadır. Myanmar'da (eski adıyla Burma) ve Tayland'da AIDS, uyuşturucu bağımlıları ve seks işçileri nedeniyle patlamıştır; yine de Tayland'da, davranış biçimlerini değiştirmek ve kondom kampanyaları sayesinde, bu artış yavaşlatılabilmektedir.

Genelevlerde çalışan seks işçileri arasında “daima kondom kullanma” politikasının benimsenmesi, bu grupta 1996’da yüzde 28 olan insidansı 2002’de yüzde 13’e düşürmüştür. Virüsün fuhuş ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı aracılığıyla yayıldığı Myanmar’da, Asya’daki en korkutucu HIV tablolarından biri yaşanmaktadır. Göçmen işçiler –değerli taş madencileri ve oduncular– hastalığın toplumun geneline yayılmasına sebep olmaktadır. Diktatörlük, kliniklerin olmayışı, ağır yoksulluk ve refah içindeki ülkelerin yatırım veya yardım yapma konusundaki isteksizlikleri sorunu daha da kötüleştirmektedir.

Bu birkaç örnek, HIV’in sosyal kırılganlığı nasıl artırdığını, ortalama ömrü kısalttığını, üretkenliği düşürdüğünü ve ekonomik büyümeyi engellediğini göstermektedir. AIDS, yoksulluğun daha da derinleşmesine ve kalıcılılaşmasına neden olur, yetersiz beslenme sorununu büyütür. HIV enfeksiyonları Asya, Afrika ve Doğu Avrupa’da yaşayanların zaten kısıtlı olan gelirlerinin büyük bir kısmını tehdit ettiğinden besine ve sağlık hizmetlerine erişimi daha da güçleştirir. AIDS mevcut öğretmen sayısının azalmasına neden olmakta ve bu yolla eğitim sistemini etkilemektedir. Tüm dünyada HIV, ilk beş ölüm nedeninden biridir. AIDS illeti, şu anda oluşan enfeksiyonların sonucu olarak önümüzdeki yıllarda şiddetlenmeye devam edecek ve en üretken çağlarındaki sayısız genç erkek ve kadını kırıp geçirecektir. Bir illetin ne kadar etkili olabileceğini, bundan yedi yüz yıl önce Kara Ölüm açıkça göstermiştir. Bugün, modern AIDS vebası, enfeksiyon hastalığının küresel etkilerinin önlenmesi gerektiğinin en güçlü hatırlatıcısıdır.

Sonsöz

Bir düzine hastalıkla ilgili yüzlerce yıldır edindiğimiz deneyim, her ne kadar hastalıkları asla yeryüzünden yok edemeyeceksek de, “gelecekteki salgınlarla” baş edebileceğimiz konusunda inandırıcı kanıtlar sağlamaktadır. Gerçekten de, 1993 yılında Hastalıkların Eradikasyonu Uluslararası Çalışma Grubu’nun bir kuşakta ortadan tümüyle kaldırılmaya aday olarak açıkladığı 95 hastalıktan hiçbiri tam yok edilemese de hâlâ umut vardır. Artık, bir hastalığın eradikasyonundan ziyade kontrolünün mümkün olduğunu kavramış bulunuyoruz. Ancak, bazıları dünyanın birçok bölgesinde büyük ölçüde unutulmuş olan pek çok hastalık hâlâ acılara neden olur, kaynak kaybına yol açar ve başka insanların yaşamlarını tehdit edebilir. Neden? Geçmişte hastalıklara karşı verdiğimiz kahramanca savaşlardan günümüze uyarlayabileceğimiz önemli dersler çıkaramadığımız için mi? Hâlâ uygun bir aşı veya etkili bir tedavi olmaması yüzünden mi? Ya da başka etkenler mi var?

Kimilerine göre hastalıkların etkili biçimde kontrolü için uygun bir aşı veya “sihirli mermiye” gereksinimimiz var. Bu doğru olabilir, öte yandan bizi hayal kırıklığına uğratmış olsa da, daha başka şeyler gerektiğini de anladık. Kolay uygulanabilen, ağız yoluyla alınan aşılardan aldığı güçle 1982’de halk sağlığı yetkilileri, büyük bir azimle

çocuk felcini 2000 yılına kadar dünyadan tamamen silmeyi akıllarına koydu. O günden bu yana, 2 milyar çocuk aşılandı, 5 milyon çocuk felç olmaktan ve ölümden kurtuldu ve hastalığın insidansı yüzde 99 düşüş gösterdi; ne var ki hastalığın eradikasyonundan hâlâ çok uzağız. Tüm dünyada çocuk felcinin sabit kalan insidansı, bizi etkili bir aşının mevcudiyetinin tek başına yeterli olmadığına inandırmıştır. Bazı ülkelerde en önemli engel mali yetersizliktir. Fakat daha büyük zarar veren bir kısıt bulunmaktadır: Kendimiz. Ya da çizgi roman karakteri Pogo'nun dediği gibi: "Düşmanı bulduk: Biziz!" 2003'te Nijerya'da çocuk felci aşısı kampanyası, aşıda HIV bulunduğu ve aslında programın Amerikalıların Müslüman kızları kısırlaştırma planı olduğu söylentileri üzerine bir yıl durduruldu. Bunun sonucunda, sadece birkaç yıl içinde, bir zamanlar çocuk felci görülmeyen 18 ülkede, Nijerya kaynaklı çocuk felci salgınları yaşandı. Vaka sayısı azalmaya devam eder ve eradikasyon programı hiç sonu gelmeyecekmiş gibi sürerken, gönüllüler, bağışçılar ve halkta bir bıkkınlık baş gösterir. Bulaşıcı hastalıklarla ilgili zorluk, aşılanmamış sadece birkaç çocuğun bile, dünyanın başka bir yerinde başka bir salgın başlatabilen yeni bir hastalık odağı oluşturabilmesidir. Hastalık –küçük bir kor gibi– rüzgârın etkisiyle yayılır ve herhangi bir yerde bir yangın (epidemi) başlatabilir.

New York Times'ın 30 Nisan 2006 tarihli pazar nüshasında hastalıkların kontrol altına alınmasının önündeki bazı önemli engellere değinilmişti. Çocuk felci aşısı fabrikadan çıktığı andan bir çocuğun ağzına girene kadar soğukta tutulmalıdır, bu yüzden aşı yapanlara soğutucular sağlanmalıdır. Yeterli sayıda soğutucu için kaynak bulmak zor olabilir, fakat bu engel aşılsa bile, aşıyı uygulayacak yeterli sayıda insan bulunması sorun olabilir. Nijerya'da, Müslümanların yaşadığı bir eve, evin erkeği yoksa sadece kadınlar girebilir. Kadınlar ve çocuklar, aşılanma konusun-

da diğer anneleri ikna etmede daha başarılıdır. Ancak, pek çok erkek, eşlerinin evden çıkmasına izin vermezken bazıları, bu işi (ve günde 3 doları) kabul etmiş veya kızlarını yollamışlardır. “Sonuç olarak, buz torbaları ve 40 doz aşı taşımaları gerektiğinin hiç ayırdında olmayan genç kızlar boş kutularla evlerden çıkarken görülebilirdi. Kimilerinin ellerindeyse okuma yazma bilmedikleri için dolduramayacakları kontrol listeleri vardı.” Buradan çıkarılacak mesajlar açıktır: Aşı tedarikine mutlaka eğitim eşlik etmelidir; bir aşının işe yarayabilmesi ancak ve ancak etkili bir halk sağlığı altyapısının bulunmasına ve uygulamaların kalıcı olmasına bağlıdır.

Kızamık, bir hastalığın –bundan ve diğer bulaşıcı hastalıklardan ders almış olsak da–eradikasyondan paçasını nasıl kurtarabildiğinin bir başka örneğidir. Kızamık aşısı ucuzdur. Tek dozunun fiyatı 15 sent kadardır, yine de kızamık hâlâ dünyada her yıl 450.000 çocuğun ölümüne neden olmaktadır. Kızamığa bağlı ölüm sayısının en fazla olduğu Hindistan’da, kızamık eradikasyonu öncelikli ulusal sorun olarak görülmemiştir ve gelecek yıl 100.000 çocuk göz göre göre ölecektir. Kızamıktan etkili korunma ancak iki kez aşılanmayla mümkündür. Bu nedenle ikinci doz kampanyası yapılması zorunluluktur. İlk kez Latin Amerika’da 1994’te uygulanan ikinci doz kampanyası sayesinde, 2002’ye gelindiğinde batı yarımkürede kızamık ortadan kalkmış, Afrika’da ölüm oranı yarıya inmiştir. Hindistan’daki sorun ise para veya aşı bulunamaması değil halk sağlığı politikasının yetersizliğidir: Hindistan’da halk sağlığı programlarının amacı, rutin bağışıklamayı geliştirmek yerine belirli bir zamanda belirli bir hastalığa karşı aşılama yapmaktır. Bunun sonucunda, çocuk felci eradikasyonu kampanyası halk sağlığı kaynaklarından aslan payını alırken kızamık gölgede kalmıştır. Oysa komşu ülke Nepal’de bir başarı öyküsü yazılmıştır. “Çoğu okuryazar olmayan 50.000 anne, kızamık kaynaklı ölümleri azaltma

kampanyasının neferleri oldu. Devletin koğuş düzeyinde örgütlediği gönüllüler, bizzat her eve giderek çağrı pusullarını dağıttılar, aşlamadan bir gece önce anımsatma ziyaretinde bulundular ve tellallar gibi sokaklarda dolanarak mesajlarını ilettiler. Bu halk sağlığı sistemi çerçevesinde, yıllar içinde çocuklara dozu 2 sente A vitamini dağıtıldı ve çocuk ölümleri neredeyse dörtte birine geriledi... Bağırsak solucanlarına karşı etkili tabletleri sudan ucuz fiyatlara dağıtarak bebek ölümlerini durdurdular. Sadece 6 sent karşılığında, ağızdan uygulanan rehidratasyon paketleri dağıtarak ishalden hayatını kaybedecek çocukları kurtardılar. Kapı kapı dolaşarak çocukları bağıışıklamak üzere kliniklere götürdüler. Peki, bu kadınlar tüm bunları neden yapıyor? Okuması yazması olmayan anneler, hiçbir ücret almadıkları bu işi, bir şeylerin parçası olmak ve saygı görme fırsatı sunduğu için yapmak istediklerini söylüyorlar.” Açıkça, azmin olduğu yerde başarı da vardır.

Hastalık kontrolündeki asıl dram, verilen sözün yerine getirilememiş olmasıdır. Bir hastalığın kontrol altına alınması için patojenin biyolojisinin anlaşılması yeterli değildir –ihtiyaca cevap verecek parasal kaynak, ulusal irade ve toplumun güvenini kazanmaya yönelik stratejiler de gereklidir.. Hastalıkların önlenmesi, enfeksiyon etkenlerinin nasıl bulaştığına dair sürveyans (tarama) çalışmaları ve enfeksiyon etkenlerinin nasıl yayılacağına ilişkin planlar yapmayı da gerektirir. Ayrıca sağlam, güçlü bir sağlık sistemi çerçevesinde kontrol önlemleri istikrarlı ve adil bir şekilde uygulanmalıdır. Bazı durumlarda, hastalığın bilimsel olarak anlaşılmasının halk sağlığı açısından faydalı olabilmesi için tüm müdahalelerin en zorunun uygulamaya konulması gerekecektir: İnsanların davranışlarını değiştirmek. Hastalıklarla geçmişteki temaslarımızdan çok değerli şeyler öğrendik, fakat hemen bir sonuca ulaşamayacağız. Yine de, herkes için daha iyi bir sağlık hizmeti ve buna eklemlenmiş mantıklı bir uygulama stratejisi

peşinden ısrarla koşarak hastalıkların önlenmesinin önündeki engeller azaltılabilir. Hastalıkların verdiği sıkıntıların hafifletilmesi, sadece makul değil aynı zamanda ulaşılabilir bir hedeftir.

Notlar

Bu kitabın yazımında başta *The Power of Plagues* (ASM Press, 2006) olmak üzere birincil ve ikincil kaynaklardan yararlanılmıştır.

1. Bölüm - Miras Hastalık: Porfiri ve Hemofili

- Sayfa 1. L. K. Altman ve T. S. Purdum, JFK file, hidden illness, pain and pills, *New York Times* 17 Kasım 2002.
- Sayfa 1-3. *Porphyria –a Royal Malady*, British Medical Association tarafından yayımlanan ya da yazılması talep edilen makaleler (London: British Medical Association, 1968); I. Macalpine ve R. Hunter, *George III and the Mad Business* (New York: Pantheon, 1970).
- Sayfa 4-5. V. Vadakan, Porphyria, curse of royalty, *Hosp. Pract.* 22 (1987): 107-114.
- Sayfa 4-5. M. R. Moore, Biochemistry of porphyria, *Int. J. Biochem.* 25 (1993):1353-1368; H. H. Billett, Porphyrias: inborn errors in heme production, *Hosp. Pract.* 23 (1988):41-60.
- Sayfa 6-7. A. Bennett, *The Madness of George III*. (London: Faber and Faber, 1992), 18-21, 25, 31, 56.
- Sayfa 7-10. J. Rohl, M. Warren, ve D. Hunt, *Purple Secret: Genes, Madness and the Royal Houses of Europe* (New York: Bantam, 1998); I. Macalpine ve R. Hunter, *George III and the Mad Business* (New York: Pantheon, 1970); F. Cartwright ve M. Biddis, *Disease and History* (London: Sutton, 1972), s. 172-173.
- Sayfa 9. T. M. Cox, N. Jack, S. Lofthouse, J. Watting, J. Haines ve M. J. Warren. King George III and porphyria: an elemental hypothesis and investigation. *Lancet* 366 (2005):332-335.
- Sayfa 9-10. I. Macalpine ve R. Hunter, Porphyria and King George III, *Sci. Am.* 221 (1969):38-43.
- Sayfa 10-11. R. F. Stevens, The history of hemophilia in the royal families of Europe, *Br. J. Haematol.* 25 (1999):25-32.
- Sayfa 10-11. P. Mannuci ve E. Tuddenham, The haemophiliacs –from royal genes to gene therapy, *N. Engl. J. Med.* 344 (2001):1773-1779.
- Sayfa 13-17. J. P. Gelardi, *Born To Rule* (New York: St. Martin's Press, 2005).
- Sayfa 13-17. F. Cartwright, *Disease and History* (New York: Dorset, 1972), Bölüm 7, s. 167-196; farklı bir bakış açısı için bkz. J. Kendrick, Russia's

imperial blood: Was Rasputin not the healer of legend, *Am. J. Hematol.* 77 (2004):92-102; R. F. Stevens, The history of haemophilia in the royal families of Europe, *Br. J. Haematol.* 105 (1999):25-32.

Sayfa 17. K. Rose, *King George V* (New York: Knopf, 1983).

Sayfa 17-22. D. M. Potts ve W. T. W. Potts, *Queen Victoria's Gene: Haemophilia and the Royal Family* (New York: Sutton, 1999); J. M. Packard, *Victoria's Daughters* (London: St. Martin's Press, 1998).

Sayfa 20-22. P. Ziegler, *King Edward VIII* (New York: Knopf, 1990).

2. Bölüm - İrlanda Patates Mantarı

Sayfa 25-26. <http://ballinagree.freesevers.com/sumsorrow.html>.

Sayfa 27-31. R. English, *History of Ireland* (New York: Gill and Macmillan, 1991).

Sayfa 28-29. T. Cahill, *How the Irish Saved Civilization* (New York: Random House, 1996).

Sayfa 31-38. G. L. Schumann, *Plant Diseases: Their Biological and Social Impact* (St. Paul, Minn.: American Phytopathological Society Press, 1991), 1-20; G. L. Comfort ve E. R. Sprott, *Famine on the Wind* (New York: Rand McNally, 1967), 70-89; J. S. Donnelly, *The Great Irish Potato Famine* (Phoenix Mill: Sutton, 2001); N. Kissane, *The Irish Potato Famine: a Documentary History* (Dublin: National Library of Ireland, 1995); E. C. Large, *The Advance of the Fungi* (St. Paul, Minn.: American Phytopathological Society, 2003); D. C. Daly, The leaf that launched a thousand ships, *Nat. Hist.* 105 (1996):24-32; C. Kinealy, How politics fed the famine, *Nat. Hist.* 105 (1996):33-35; C. Woodham-Smith, *The Great Hunger* (New York: Harper and Row, 1962).

Sayfa 31-33, 41-42. H. Hobhouse, *Seeds of Change: Five Plants That Transformed Mankind* (New York: Harper and Row, 1987), 191-232.

Sayfa 43. G. Garelik, Taking the bite out of potato blight, *Science* 298 (2002):1702-1704.

3. Bölüm - Kolera

Sayfa 45-46. J. Franklin ve J. Sutherland, *Guinea Pig Doctors: the Drama of Medical Research through Self-Experimentation* (New York: Morrow, 1984), 140; W. McNeill, *Plagues and Peoples* (New York: Anchor, 1976), 231.

Sayfa 46. I. Sherman, *The Power of Plagues* (Washington, D.C.: ASM Press, 2006), 167; S. LaFranniére, In oil-rich Angola, cholera preys upon poorest, *New York Times*, 16 Haziran 2006.

Sayfa 46-48. P. Johansen, H. Brody, N. Paneth, S. Rachman ve M. Rip, *Cholera, Chloroform and the Science of Medicine: a Life of John Snow* (New York: Oxford University Press, 2003); N. Longmate, *King Cholera: The Biography of a Disease* (London: Hamish Hamilton, 1966); S. Johnson, *The Ghost Map: the Story of London's Most Terrifying Epidemic and How It Changed Science, Cities and the Modern World* (New York: Riverhead, 2002).

- Sayfa 47-48. P. Pharoah'in mektubu. *Lancet* 363 (2004):1552.
- Sayfa 47-51. Sherman, *The Power of Plagues*, 160-161.
- Sayfa 48-51. G. N. Grob, *The Deadly Truth* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2002), 104-107.
- Sayfa 51-52. C. E. Rosenberg, *Explaining Epidemics and Other Studies in the History of Medicine* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1992), 114-121.
- Sayfa 53-55. F. Cartwright, *A Social History of Medicine* (London: Longman, 1977), 102-110.
- Sayfa 55. Sherman, *The Power of Plagues*, 128.
- Sayfa 55-59. H. Markell, *Quarantine!* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997).
- Sayfa 59-64. C. J. Gill ve G. C. Gill. Nightingale in Scutari: her legacy re-examined, *Clin. Infect. Dis.* 40 (2005):1799-1805; L. Strachey, *Eminent Victorians* (London: Continuum, 2002); Florence Nightingale obituary, *The London Times* 15 Ağustos 1910; E. Huxley, *Florence Nightingale* (London: Weidenfeld and Nicholson, 1975).
- Sayfa 64-66. R. L. Guerrant, B. Cameiro-Filho ve R. E. Dillingham, Cholera, diarrhea and oral rehydration therapy: triumph and indictment, *Clin. Infect. Dis.* 37 (2003):398-505.

4. Bölüm - Çiçek: Benekli Canavar

- Sayfa 67-70. R. Preston, *The Demon in the Freezer* (New York: Random House, 2002).
- Sayfa 67-71. T. O'Toole, Smallpox: an attack scenario, *Emerg. Infect. Dis.* 5 (1999):540-546.
- Sayfa 71-75. J. Eyler, Smallpox in history: the birth, death and impact of a dread disease, *J. Lab. Clin. Med.* 142 (2003):216-220; D. Hopkins, *Smallpox* (London: Churchill, 1962); D. Hopkins, *Princes and Peasants* (Chicago: University of Chicago Press, 1983); Sherman, *The Power of Plagues*, 191-195.
- Sayfa 75-76. M. Oldstone, *Viruses, Plagues and History* (New York: Oxford University Press, 1998).
- Sayfa 77-89. C. Mims, *The War within Us. Everyman's Guide to Infection and Immunity* (San Diego: Academic Press, 2000); Sherman, *The Power of Plagues*, 199-206, 211-228.

5. Bölüm - Hıyarçık Vebası (Bubon Vebası)

- Sayfa 93-94. G. Boccaccio, *The Decameron*, P. Ziegler'in *The Black Death* eserinde alıntıldığı şekliyle (New York: Harper, 1969), 46.
- Sayfa 95. D. Herlihy, *The Black Death and the Transformation of the West* (Cambridge: Harvard University Press, 1997).
- Sayfa 95-101. Sherman, *The Power of Plagues*, 72-83, 128-129.
- Sayfa 101-102. McNeill, *Plagues and Peoples*, 108.
- Sayfa 102-104. C. McEvedy, The bubonic plague, *Sci. Am.* 258 (1988): 118-

123; M. Drancourt ve D. Raoult, Molecular insights into the history of plague, *Microbes Infect.* 4 (2002):105-109; R. D. Perry ve J. D. Featherstone, *Yersinia pestis*: etiologic agent of plague, *Clin. Microbiol. Rev.* 10 (1997):35-66.

Sayfa 105. C. Cunha ve B. Cunha, Impact of plague on history, *Infect. Dis. Clin. North Am.* 20 (2006):253-272.

Sayfa 106-107. R. Gani ve S. Leach, Epidemiologic determinants for modeling pneumonic plague outbreaks, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004):608-614.

Sayfa 106-107. E. Caniel, Plague. *Encyclopedia Microbiol.* 3 (2000):654-661; D. Zhou, Y. Han, Y. Sang, P. Huang ve R. Young, Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia*, *Microbes Infect.* 6 (2004):1226-1234; N. C. Stenseth ve arkadaşları, Plague dynamics are driven by climate variation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006):13110-13115; M. Achtman ve arkadaşları, *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999):14043-14048.

Sayfa 108. M. Wheelis, Biological warfare at the 1346 siege of Caffa, *Emerg. Infect. Dis.* 8 (2002):971-975.

Sayfa 108-109. T. Inglesby ve arkadaşları, Plague as a biological weapon, *JAMA* 283 (2000):2281-2289.

Sayfa 109-110. T. Inglesby, R. Grossman ve T. O' Toole, A plague on your city: observations from TOPOFF, *Clin. Infect. Dis.* 32 (2001):436-445.

Sayfa 110-111. Plague –worldwide incidence (Figure 8). *Int. J. Health Geogr.* 4 (2005):10-21; S. A. Berger, GIDEON: a comprehensive web-based resource for geographic medicine, [http:// www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/index.htm).

Sayfa 112-113. W. Orent, *Plague: The Mysterious Past and Terrifying Future of the World's Most Dangerous Disease* (New York: Free Press, 2004).

6. Bölüm - Frengi: Büyük Çiçek Hastalığı

Sayfa 115-116. Franklin ve Sutherland, *Guinea Pig Doctors*, 25-27.

Sayfa 116. E. Tramont, The impact of syphilis on humankind, *Infect. Dis. Clin. North Am.* 18 (2004):101-110; A. Singh ve B. Romanowski, Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiological and some biologic features, *Clin. Microbiol. Rev.* 12 (1999):187-209.

Sayfa 118-119. G. Anta, S. Lukehart ve A. Meheus, The endemic treponematoses, *Microbes Infect.* 4 (2002):83-94.

Sayfa 118-119. C. Fraser ve arkadaşları, Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete, *Science* 281 (1998):375-388.

Sayfa 119-121. C. Meyer, C. Jung, T. Kohl, A. Poenicke, A. Poppe ve K. Alt, Syphilis 2001 –a palaeopathological reappraisal, *Homo* 53 (2002):39-58.

Sayfa 121-123. Sherman, *The Power of Plagues*, 265-266.

Sayfa 123-125. E. Tramont, Syphilis in adults: from Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming, *Clin. Infect. Dis.* 21 (1995):1361-1371.

- Sayfa 125-127. T. G. Benedek ve J. Erlen, The scientific environment of the Tuskegee study of syphilis, 1920-1960, *Perspect. Biol. Med.* 43 (1999):1-30.
- Sayfa 127-130. Sherman, *The Power of Plagues*, 245-251, 258-259.
- Sayfa 133-134. R. Hare, *The Birth of Penicillin and the Disarming of Microbes* (London: Allen and Unwin, 1970); E. Lax, *The Mould in Dr. Florey's Coat: the Remarkable True Story of Penicillin* (New York: Little, Brown, 2004).
- Sayfa 135-136. C. Amabile-Cuevas, M. Cardenas-Garcia ve M. Ludgar, Antibiotic resistance, *Am. Sci.* 83 (1995):320-329; S. Levy ve B. Marshall, Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 10 (2004):S122-S127.
- Sayfa 136-141. Sherman, *The Power of Plagues*, 268-270; <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/index.htm>; CDC, Primary and secondary syphilis –United States, 2003-2004. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 55 (2006):269-273; L. Ferguson ve J. Vanada, Syphilis: an old enemy still lurks, *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 18 (2006):49-55.
- Sayfa 141-143. A. Rompalo, Can syphilis be eradicated from the world? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 14 (2001):41-44.

7. Bölüm - Verem: İnsanlığın Belası

- Sayfa 141. L. Hutchinson ve M. Hutchinson, *Opera, Desire and Death* (Lincoln: University of Nebraska Press, 1996); S. Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Anchor, 1989).
- Sayfa 147-152. R. Dubos ve J. Dubos, *The White Plague* (Boston: Little, Brown, 1952); T. Dormandy, *The White Death: a History of Tuberculosis* (London: Hambledon, 1999); T. M. Daniel, *Captain of Death: the Story of Tuberculosis* (Rochester: University of Rochester Press, 1997); F. Haas ve S. Haas, The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness, W. Rom ve S. Garay (ed.), *Tuberculosis* (Boston: Little Brown, 1996), 3-34.
- Sayfa 147-149. S. Grzybowski ve E. Allen, History and importance of scrofula, *Lancet* 346 (1995):1472-1474.
- Sayfa 151-152. D. Morens, At the deathbed of consumptive art, *Emerg. Infect. Dis.* 8 (2002):1353-1358.
- Sayfa 154. Ancient tuberculosis identified? *Science* 286 (1999):1071; M. Caldwell, *The Last Crusade: the War on Consumption 1862-1954* (New York: Atheneum, 1988); T. Gamier ve arkadaşları, The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003):7877-7882; S. T. Cole ve arkadaşları, Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393 (1998):537-544.
- Sayfa 154-155. G. N. Grob, *The Deadly Truth: a History of Disease in America* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 2002).
- Sayfa 155-157. A. M. Kraut, Plagues and prejudice, D. Rosner (ed.), *Hives of Sickness* (Rutgers: Rutgers University Press, 1995), 65-90.

- Sayfa 157-168. Sherman, *The Power of Plagues*, 286-293; D. E. Hamerschmidt, Bovine tuberculosis: still a world health problem, *J. Lab. Clin. Med.* 141 (2003):359; S. Blower ve arkadaşları, The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics, *Nat. Med.* 1 (1995):815-821.
- Sayfa 168-173. F. Ryan, *The Forgotten Plague: How the Battle against Tuberculosis Was Won –and Lost* (Boston: Little, Brown, 1993).
- Sayfa 173-176. P. Small ve P. Fujiwara, Management of tuberculosis in the United States, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001):189-200; T. Frieden ve arkadaşları, Tuberculosis, *Lancet* 362 (2003):887-897; Sherman, *The Power of Plagues*, 297-299.
- Sayfa 174-175. *Treatment of Latent TB Infection –2003*, City and County of San Francisco Department of Health, TB Control Section, 4; <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/tbfactsheets/250101.htm>.
- Sayfa 176-177. T. Doherty, Progress and hindrances in tuberculosis vaccine development, *Lancet* 367 (2006):947-949.
- Sayfa 177-181. C. Dye, Global epidemiology of tuberculosis, *Lancet* 367 (2006):938-940; E. Corbett ve arkadaşları, Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment, *Lancet* 367 (2006):926-937; S. Sharma ve J. Liu, Progress of DOTS in global transmission control, *Lancet* 367 (2006):951-954; CDC, Trends in tuberculosis –United States, 2005, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 55 (2006):305-308; M. Gandy ve A. Zumla (ed.), *The Return of the White Plague* (London: Verso, 2003).

8. Bölüm - Sıtma

- Sayfa 183-186. *A Fictional Account Based on the Writings of Ronald Ross, Memoirs* (London: John Murray, 1923).
- Sayfa 186-189. I. W. Sherman. A brief history of malaria and the discovery of the parasite life cycle, I. W. Sherman (ed.), *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection* (Washington, D.C.: ASM Press, 1998), 3-10.
- Sayfa 190-191. R. Kupuscinsk, *Shadow of the Sun* (New York: Vantage, 2002).
- Sayfa 191-192. Sherman, *The Power of Plagues*, 145-146, 156.
- Sayfa 191-192. G. Harrison, *Mosquitoes, Malaria and Man: a History of the Hostilities since 1880* (New York: Dutton, 1978); W. Bynum ve C. Ovary, *The Beast in the Mosquito: the Correspondence of Ronald Ross and Patrick Manson* (Amsterdam: Editions Rudolphi, 1998).
- Sayfa 192-193. P. de Kruif, *Microbe Hunters* (San Diego: Harcourt Brace, 1926), 256-285.
- Sayfa 194. R. Ross, *Memoirs* (London: John Murray, 1923).
- Sayfa 194-199. B. Greenwood ve arkadaşları, Malaria. *Lancet* 365 (2005):1487-1498.

9. Bölüm - Sarhumma: Safran Renkli Bela

Sayfa 203-204. De Kruif. *Microbe Hunters*, 286-287.

Sayfa 204-205. Franklin ve Sutherland, *Guinea Pig Doctors*, 205-206.

Sayfa 205-206, 208-211. M. Oldstone, *Viruses, Plagues and History* (New York: Oxford University Press, 1998), 45-72; Sherman, *The Power of Plagues*, 340-342, 344-345.

Sayfa 207-208. E. T. Savitt ve J. Young (ed.), *Disease and Distinctiveness in the American South* (Knoxville: University of Tennessee Press, 1988).

Sayfa 211-217. Oldstone'da alıntıldığı şekliyle, *Viruses, Plagues and History*, 47; L. K. Altman, *Who Goes First?* (Berkeley: University of California Press, 1998), 129-158; Franklin ve Sutherland, *Guinea Pig Doctors*, 183-226; De Kruif, *Microbe Hunters*, 286-307.

Sayfa 220-222. T. P. Monath, Yellow fever: an update. *Lancet Infect. Dis.* 1 (2001):11-20; M. Theiler, *The Development of Vaccines against Yellow Fever*, Nobel Lecture, 11 Aralık 1951.

Sayfa 221. C. Soares, Turning yellow: making the yellow fever vaccine fight other germs, *Sci. Am.* Nisan 2006, 22-23.

10. Bölüm - Grip

Sayfa 223-224, 233-236. J. M. Barry, *The Great Influenza: the Epic Story of the 1918 Pandemic* (New York: Viking, 2004).

Sayfa 224-227, 236. Oldstone, *Viruses, Plagues and History*; M. Specter, Nature's bioterrorist. *New Yorker*, 28 Şubat 2005, 51-61.

Sayfa 227-232, 243-244. R. Webster ve E. Walker, Influenza, *Am. Sci.* 91 (2003):122-129; K. Nicholson, J. Wood ve M. Zambon, Influenza, *Lancet* 362 (2003):1733-1745; P. Palese, Influenza: old and new threats, *Nat. Med.* 10 (2004):S82-S87; W. Laver, N. Biscofberger ve R. Webster, Disarming flu viruses, *Sci. Am.* Ocak 1999, 78-87.

Sayfa 230-232. E. D. Kilbourne, Influenza pandemics of the 20th century, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):9-13; G. Neumann ve Y. Kawaoka, Host range restriction and pathogenicity in the context of the influenza pandemic, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):881-886.

Sayfa 232-234. J. C. Obenauer ve arkadaşları, Large-scale analysis of avian influenza isolates, *Science* 311 (2006):1576-1580.

Sayfa 232-234. C. S. Smith, French farmers shudder as flu keeps chickens from ranging free, *New York Times* 1 Mart 2006; J. Taubenberger ve D. Morens, 1918 influenza: the mother of all pandemics, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):15-22.

Sayfa 237-239, 240-242. Sherman, *The Power of Plagues*, 17-18, 398-399.

Sayfa 238-239. D. M. Bell ve WHO Çalışma Grubu, Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):81-87.

Sayfa 241-242. I. Longini ve arkadaşları, Containing pandemic influenza at the source, *Science* 309 (2005):1083-1087; D. M. Bell ve WHO Çalışma Grubu, Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza,

national and community measures, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):88-94; R. Webster, M. Peiris, H. Chen ve Y. Guen, H5N1 outbreaks and enzootic influenza, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006):3-13.

11. Bölüm - AIDS: 21. Yüzyılın Belası

- Sayfa 246-252, 254-261, 264-269. Sherman, *The Power of Plagues*, 92-105, 112-115; A. Galvani ve M. Slatkin, Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR-32 HIV-resistance allele, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2003):15276-15279.
- Sayfa 263-265. W. Koff ve arkadaşları, HIV vaccine design: insights from the live attenuated SIV vaccines, *Nat. Immunol.* 7 (2006):19-23; P. Spearman, Current progress in the development of HIV vaccines, *Curr. Pharm. Des.* 12 (2006):1-21; M. Girard, S. D. Osmanov ve M. Kiery, A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus (HIV), *Vaccine* 24 (2006):4062-4081.

Sonsöz

- Sayfa 276-277. C. W. Dugger ve D. G. Me Neill, Jr., Rumor, fear and fatigue hinder final push to end polio, *New York Times* 20 Mart 2006.
- Sayfa 277-278. C. Dugger, Mothers of Nepal vanquish a killer of children, *New York Times* 30 Nisan 2006.

- ABD 1, 20, 26, 31, 37, 41-42, 46, 56, 59, 67, 70, 90, 108, 111, 140-41, 154-56, 161, 168, 179, 205, 212, 234, 237, 239-40, 248
 çiçek hastalığı 77, 79
 frengi 125-27, 137-41
 grip 234, 239-40
 HIV enfeksiyonu 140, 168, 179
 İrlandalı göçmenler 26, 31, 41-42
 karantina politikası 56, 70, 240
 kolera 56, 59
 Panama Kanalı'nın inşası 212
 sarıhumma 205-11
 sıtma 200
 veba 107-11
 verem 152-56, 162, 167-80
- Addison hastalığı 1, 24, 147
- Aedes sivrisineği* 213-14, 216, 218
- Afrika 46, 66, 71-72, 74, 77, 79, 94, 100-101, 103, 106-107, 110, 116, 121, 131, 140-41, 154, 157, 169, 175, 178-79, 186-87, 190, 194, 198, 200-201, 204, 207, 209, 214, 216, 220, 222, 224, 232, 236, 252, 255-58, 270-73, 277
 çiçek 71-72, 74, 116
 frambezi 121
 frengi 140
 grip 224
 HIV enfeksiyonu 140, 178, 270-71, 273
 kolera 46, 66
 sarıhumma 204, 207, 214, 220, 222, 257
 sıtma 186, 200-201
 veba 66, 94, 100-101, 103, 106-107, 110
 verem 157, 169, 175, 178-79
- ağızdan rehidratasyon tedavisi, kole-
 ra tedavisi 65
- AIDS 23, 136, 141, 146, 153, 164, 176-77, 179, 201, 224, 233, 245-73
ayrıca bkz. HIV enfeksiyonu
- AIDS aşısı 258
- AIDS-ilişkili-kompleks 251
- akyuvarlar 85i 105, 245, 249-50, 253
- Aleksandra Feodorovna 14
- Aleksey, Çareviç 14-16
- Alfonso, XIII., İspanya Kralı 1, 18
- Alice (Kraliçe Victoria'nın kızı) 13, 21
- Altına Hücum, California 218
- alt-ünite aşıları 91, 199
- amantadin 242
- Amerikan Bağımsızlık Savaşı 7-8, 199
- Amherst, Sir Goeffrey 74
- amodiakin 196
- Andrewes, Christopher 225-26
- anilin boyalar 129-30
- Anne, İngiltere Kraliçesi 149
- anofel sivrisineği 188, 193
- antibiyotikler 55, 109-10, 112, 128, 133, 140, 152, 167, 173-74
 verem 152, 167, 174
- antibiyoz 134
- antijen 83-85, 87-88, 91, 124, 130, 199, 228-29, 231
 antijen-antikor ilişkisi 84
- antijenik bölge 229
- antijenik kayma 228-29, 231
- antijenik sürüklenme 228-29
- antikor 83-88, 130-31, 164, 198, 221, 227-29, 250, 258, 261-63
 antijen-antikor ilişkisi 84
- antikora bağlı bağışıklık 86, 88
- antisemitizm 156

- antitoksin 83-84, 130
antiviral ilaçlar 176, 242, 259
Antoninus Salgını 71
Aristoteles 148
arsfenamin 132
artemisin türevleri 197
aside dirençli bakteri 160, 163
asiklovir 264
askeri hastaneler, Florence Nightingale'in çalışması 60
askeri personel 137
frengi 136-39
grip 233-36
sarihumma 207, 209
sıtma 187, 200
Asurbanipal, Asur Kralı 148, 186
Asya 31, 66, 71-72, 102-103, 106, 110, 120, 123, 140-41, 178-79, 186, 197, 204, 222, 224, 231-33, 238-39, 267, 273
çiçek 66, 71-72, 238
frengi 120, 123, 140
grip 224, 231, 233, 238-39
HIV enfeksiyonu 273
sıtma 186, 197
veba 66, 102-103, 106, 110, 267
verem 178-79
Asya gribi 224, 231, 233
aşı 130-31, 275
etki mekanizması 134
aşılama 71, 77, 81-82, 84, 89-90, 143, 198, 221, 258, 263, 266-67, 277-78
atenüasyon 88-89
çiçek hastalığı 71, 77, 81-84, 89-90
Atahualpa 73
atenüasyon (zayıflatma) 88
atıkların uzaklaştırılması 55
atoksil 131
atovakon 197-98
Austen, Jane 147
Avrupa 10, 23, 27, 29, 31-32, 38, 40, 51, 56-59, 71-72, 76-77, 94-96, 100, 102-103, 116-17, 119-20, 122-23, 128-29, 140, 148-51, 154, 156-57, 162, 167, 169-71, 178, 186-87, 209, 218, 224, 232, 234, 236, 239, 252, 255-57, 265, 267, 270, 272-73
çiçek 71-72
frengi 116, 120-22, 139
grip 226-27, 233-36
HIV enfeksiyonu 257, 271-73
kolera 55-57, 59
patates mantarı 41-43
sarihumma 205-206
sıtma 186-88, 200
veba 93-96, 100, 103
verem 145, 147-50, 162, 168-70, 178
aydınlatılmış onam 216
aydınlatma gazı 129
azidotimidin (AZT) 259
Aziz Edward 149
Aziz Roch 95
Aziz Sebastian 95
Aztek İmparatorluğu, çiçek 73
B hücreleri 85-86, 88
"bağışık serum" 82-83
bağışıklık 11, 50, 71, 76-77, 79-80, 82-83, 85-88, 106, 119, 122, 128, 130, 133, 136, 153, 164, 176-78, 198, 205, 207, 221, 228-29, 231, 237-38, 244-46, 248-52, 255, 258, 263, 266, 271
bağışıklık sistemi, HIV enfeksiyonu 164, 246, 249-52, 263, 272
bakteri hastalığı 134, 240
frengi 136-43
kolera 45-66
sıtma 183-201
veba 93-113
verem 145-81
Baltimore, David 247-48
Barbarossa, Friedrich 199
baskılayıcı T hücreleri 165
Bastianelli, Giovanni 193
battaniye, çiçek hastalığı 74-75
Bauer, Johannes 220
"Bayan Evers'in Çocukları" 126

- bazofiller 249
- BCG aşısı 89-90, 176-77
- bejel 118, 121
- bel soğukluğu 137, 139, 255
- bellek hücreleri 85
- Berkeley, Miles J., Rahip 38-39
- beslenme yetersizliği 257
- beyin sıtması 191
- Biggs, Hermann 171
- Bignami, Amico 193
- biyolojik silah 74, 108-109
- çiçek virüsü 74
- veba 108-109
- Boccaccio, Giovanni 94, 100, 102, 112
- Bolşevik devrim 17
- bordo bulamacı 40, 42
- Boru, Brian, İrlanda Kralı 27
- Bouquet, Albay Henry 74
- boya endüstrisi 129
- Boylston, Zabdiel 79
- Braunschweig'li Karoline 9
- Britanya'da Çalışan Nüfusun Sağlık Koşulları Konusunda Araştırma Raporu (Report on the Sanitary Conditions of the Labouring Population in Britain)*, Chadwick 53
- Broad Sokağı tulumbası 47-48
- Bronz John 207
- Bruce, David 214
- bubo 98, 104, 108
- bubon (hıyarcık) vebası 66, 93-113, 267-68 ayrıca bkz. veba
- buharlı gemi yolcuları, ara güverte yolcuları arasında kolera 56
- Bulaşma ve Bulaşıcı Hastalıklar Üzerine (De Contagione et Contagiosis Morbis)*, Fracastoro 96
- Büyük çiçek hastalığı 115-43
- Büyük İskender 199
- Büyük Kıtık 27, 30-31, 37, 41-42
- Büyük Londra Salgını, 1665 104
- Büyük Salgın 102
- "Büyük Savaş" 234
- Büyülü Dağ (The Magic Mountain)*, Mann 170
- Caldwell, Mark 154
- California, altına hücum 218
- Calmette, Albert 176
- Caroline, Galler Prensesi 78
- Carroll, James 220
- Caventou, Joseph 195
- Celi, Angelo 193
- Chadwick, Edwin 53-55, 60
- Chain, Ernst 134
- Chamberland filtresi 220, 246
- Charles, II., İngiltere Kralı 6
- Charles, VIII., Fransa Kralı 116-17
- Churchill, Winston 22
- cibinlik 184-85, 195
- cinsel davranış 136, 254
- cinsel temasla bulaşan hastalık 138, 141-42, 256
- frengi 138
- HIV enfeksiyonu 256
- kontrol 141-42
- cinsiyet belirleyen gen 12
- Clemenceau, George 234
- Clovis, Fransa Kralı 149
- Cortes, Herman 72-73
- Croton su tedarik sistemi 58
- çayır köpekleri, veba bulaşması 111
- çiçek aşılması 71, 77, 81-84, 89-90
- çiçek hastalığı 6, 53, 55, 66-91, 115-17, 123-24, 127-28, 238, 252-53, 263
- belirtiler ve semptomlar 75, 127
- biyolojik silah 74
- bulaşma 76-78
- CCR5 reseptör 250, 252
- duyarlı insanlar 77
- dünyaya yayılması 71-74
- epidemiler 76
- eradikasyon 77-82
- etken 75-76
- çiçek virüsü 68-69, 75, 238, 252-53, 259
- varyeteler 75-76
- çiçekbozuğu 75-76
- Çin, grip 231, 238-39
- çocuk felci aşısı 90, 276

- dağ gelinciği, grip araştırması 225-26
- Damga Yasası (1765) 7
- ddC (dideoksitidin) 260
- ddI (dideoksiinozin) 260
- DDT 195
- De Bary, Anton 38-39
- De Kruif, Paul 203-204
- De Lesseps, Ferdinand 212, 217-18, 220
- De Mussis, Gabriel 108
- Dean, William 214
- Demokrat Parti (ABD) 41
- Deniz Kuvvetleri Hastanesi 56-57
- deri testi, verem 161, 165, 177
- Dickens, Charles 161-62
- difteri aşısı 89
- Dionisi, Antonio 193
- diyafram 264
- DNA aşısı 91
- DNA virüsü 247
- doğu sıçan piresi 101
- doku kültürü 11, 221, 247-48
- domuz gribi 225, 230, 233
- domuz gribi virüsü 230
- domuzlarda grip 225, 228, 230-33
- “Dr. Phantasmus” 132
- Dulbecco, Renato 247-48
- Dumas, Alexandre 146
- Dünya Savaşı, I. 18, 21, 42, 137-39, 200, 233-34, 256-57
- ABD 42
- frengi 137-38
- grip 233-34
- sıtma 199
- Dünya Savaşı, II. 19-20, 22, 42, 139-40, 200, 234
- ABD 42
- Alman patates mantarı 42-43
- frengi 139-40
- hemofilinin etkileri 20-22
- düşkünlerevi, İrlanda 35, 37
- Eber Papirüsü 186
- Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu *bkz.* AIDS
- Edward, I., İngiltere Kralı 149
- Edward, VIII., İngiltere Kralı ve Windsor Dükü 21-22
- Ehrlich, Paul 83-84, 128-33, 135, 159
- Elion, Gertrude 259
- Elizabeth, I., İngiltere Kraliçesi 3, 6, 28, 217
- emetik tartar 9
- enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı 272-73
- enzim 4-5, 39, 87, 119, 135, 165, 196, 248, 260
- enzootik enfeksiyonlar, veba 111
- eozinofiller 249
- epitop 84
- evlilik öncesi test, frengi 138-39
- Faktör VIII 11-13, 264
- falciparum sıtması 191
- Fansidar 197
- Fansimef 197
- feodal sistem 33, 96, 149
- Ferdinand, Arşidük 15
- Ffirth, Stubbins 211-12
- fırsatçı enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonunda 153, 251, 255, 261, 271
- fibroblastlar 163
- Finlay, Carlos 213-14
- fitizis* 148
- Fleming, Alexander 133-34, 173
- Floreys, Howard 134
- Fracastoro, Girolamo 96-97, 117-18
- Franco, Generalissimo Francisco 1, 10, 18-20
- Franklin, Jon 204
- Fransa-Prusya Savaşı 63, 158, 234
- frengi 115-43, 216
- AIDS 136, 141
- belirtiler ve semptomlar 123-27
- bulaşma 127-28
- evlilik öncesi testler 138-39
- ikincil (yaygın) evre 123-27, 141-42
- konjenital 127-28, 140
- kontrol 141-43
- kullanılan adlar 116-17

- latent (tersiyer) evre 124-27
sosyal yenilikçiler 136-39
şankır evresi 115, 118, 123-24, 127
tanı 142
tedavi 128-34
- fungusit, patates mantarı 40
- Galenos 95, 99, 148
Gallo, Robert 248
gametosit 188-89
gayakol 128
gemiler, sıçanlar ve veba 27, 103
gençlik hastalığı virüsü 226
George, III., İngiltere Kralı 1, 6-10
George, IV., İngiltere Kralı 9
George, V., İngiltere Kralı 15, 17
George, VI., İngiltere Kralı 22
gerbiller, veba bulaşması 101
Golgi, Camillo 188
gom 125
Gorgas, William 215, 219-20
göğüs radyografisi 163
Gram boyası 98, 112
Grassi, Giovanni Battista 192-94
grip 23, 67, 90-91, 109, 204, 223-44
 belirtiler ve semptomlar 237
 1918 pandemisi 230, 233
 bulaşma 240-41
 etken 224-27
 karantina 239-42
 kontrol 228-33, 237-42
 pandemiler 233-36
 tedavi 241-42
grip aşısı 237
grip virüsü 91, 109, 225-31, 235, 237-38, 242, 244
 antijenik kayma ve sürüklenme 228-33
 H ve N proteinleri 227-28, 230, 238, 242
 H5N1 231, 242
 kuş 230
 suşlar 225-26, 242
 yaşam döngüsü 227
- Grosse Île Kampı (Kanada) 25-27
- Grunbeck, Joseph 117
Guérin, Camille 176
Guinea Pig Doctors-The Drama of Medical Research Through Self Experimentation, Franklin ve Sutherland 204
Güney Amerika 31, 46, 73, 110, 128, 197, 204, 207, 212, 218
 frengi 128
 kolera 46
 sarıhumma 204, 207, 212
 veba 110
“güvenli seks” 141, 264-65
“güzellik benleri” 76
- HAART 260-61, 270
Haçlı seferleri 72
Haemophilus influenzae 90, 224
Haemophilus influenzae aşısı 90
Haiti, sarıhumma 205, 209-10
halk sağlığı önlemleri 94, 167, 216, 233, 235, 268
 frengi 136-43
 HIV enfeksiyonu 268
 içme suyu 51-55, 57-58, 66
 sarıhumma 205-208
 verem 167-73, 179-80
 ayrıca bkz. karantina
halofantrin 196, 198
Hamilton, Alexander 206
Hannover Hanedanı 6, 9-10, 23
hapishaneler, verem 156, 171
Harrison, Benjamin 56
hastalık kontrolü 55, 278
“hastalıklı mevsim” 207
Hata, Sahaçiro 132
hava yoluyla bulaşma 47, 151, 162
 çiçek 67-91
 grip 223-44
 veba 108-109
 verem 145-181
havagazı 129
Hay-Bunau-Varilla Anlaşması 219
Hayvan Aşılama Merkezi 81
hem 4

- hemaglutinin (H proteini), grip virüsü 227
- hemofili 1, 10-24, 264
bozukluk 10, 18
II. Dünya Savaşı 20-22
İngiliz kraliyet ailesi 10, 13
İspanyol kraliyet ailesi 17-20
kalıtım 14
Romanov Hanedanı 13-17
- hemofili hastalığı 1, 10-14, 17-21, 23-24, 264
- hemoglobin 4
- Henrietta Anne, Orleans Düşesi 6
- Henry Frederick, Galler Prensi 5
- Henry, VIII., İngiltere Kralı 27-28
- Hepburn, James, Bothwell Kontu 3
- Herlihy, David 94
- Herpes virüsü enfeksiyonu 251
- HIV aşılı 262-65
- HIV enfeksiyonu 11, 136, 140-41, 146, 153, 156, 164, 168, 174-80, 196, 201, 222, 224, 233, 245-73, 276
bağışıklık sistemi 249-52
bulaşma 253-54
dünyaya yayılması 254-58
etken 246-49
fırsatçı enfeksiyonlarla bağlantılı 153, 251, 255, 261, 271
frengi 141
HIV tipleri 255
kontrol 266-67
kontroldeki yetersizlik 261-66
sosyal bağlam 267-69
tanı 263-65
tedavi 258-61, 271
verem 156, 164, 168, 174-80
virüs replikasyonu 249, 263
- “hızlı ilerleyen verem” 147, 152
- hif, *P. infestans* 40
- hijyen koşulları 52, 54, 59, 118, 121, 154, 157, 180
- Kırım Savaşı sırasında askeri hastaneler 60
- kolera 54
- Hindenberg Hattı 43
- hipnozoit 191
- Hippokrates 55, 99, 148, 168, 186, 224
- histoplazmoz 251
- Hitchings, George 258-59
- Hitler, Adolf 19, 21-22, 234
- Hoffmanın, August 129, 132
- Hoffmann, Erich 118
- homoseksüel topluluk 255
- Hong Kong gribi 69, 233
- Hudson, Paul 220
- Hunlar 72
- Hunter, Richard 9
- Hutchinson üçlüsü 128
- Hutchinson, Jonathan 128
- hücrel bağışıklık 88, 164, 228, 250, 263
- Influenza A virüsü 226, 229
- Influenza B virüsü 226, 229-30
- Influenza di freda* 224
- İç Savaş (ABD) 63, 200, 207, 209
- İç Savaş (İspanya) 19
- içme suyu, kolera 51, 54, 66, 228
- ikinci doz kampanyası, kızamık aşısı 277
- ilaç direnci 135, 175, 180, 197, 200, 261
gelişmesi 135
HIV 180
mekanizmalar 261
sıtma 197, 200
verem 175
- immünoterapi 130-31
- “ince hastalık” 257
- indinavir 260
- inek çiçeği hastalığı 80-81, 84, 184
- İnek Çiçeği Olarak Bilinen Hastalığın Nedenleri ve Etkileri Üzerine Bir İnceleme (An Inquiry into the Causes and Effects of Variola Vaccine)*, Jenner 81
- İngiliz kraliyet ailesi 2, 9, 13
- hemofili 10, 13
- porfiri 2, 5-10

İngiliz ordusu, sağlık yönetimi 63
İngiliz Ordusunda Sağlık, Verimlilik ve Hastane Yönetimini Etkileyen Meseleler Konusunda Notlar (Notes on Matters Affecting the Health, Efficiency and Hospital Administration of the British Army), Nightingale 63
İngiltere 3, 6-7, 19, 21-22, 25, 27-29, 34-35, 37, 41-42, 63, 74, 78, 103, 116, 120, 129, 149-51, 187, 192, 199, 206, 217, 225
İngiltere-İrlanda ilişkisi 28-29, 34-35, 37
sıtma 187, 192, 199
İnka İmparatorluğu 31-32, 73, 154
çiçek 73
patates tarımı 31-32
verem 154
İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü *bkz.* HIV enfeksiyonu
insan kobaylar 216
insandan insana bulaşma 76, 104-105, 108-109, 118, 121, 150, 153, 211, 231, 233, 239
çiçek 76
frengi 118, 121
grip 231, 233, 239
HIV enfeksiyonu 245-73
veba 104-105, 108-109
verem 150, 153
interferon 164-65
İpek Yolu 102
İrlanda patates mantarı 25-43
etken 37-40
politika ve Büyük Kıtık 27-31
İrlandalılar 8, 25-29, 31-32, 34-36, 41-42
ABD'de politik etki 42
göçmenler 26, 41-42
Kanada'ya 25-27, 31
ABD'ye 26, 31, 41-42
İngilizlerle ilişki 42
özerk yönetim 28
İspanya İç Savaşı 19
İspanyol istilacılar 31

hastalığın Yeni Dünya'ya yayılışı 71-72, 187
çiçek 71-72
sıtma 187
patatesin keşfi 32
İspanyol kraliyet ailesi, hemofili 17-20
İspanyol-Amerikan Savaşı 212, 218
İustinianos vebası 101-102, 106
izoniazid 174-75
James, I., İngiltere Kralı 3, 5-6, 28
James, IV., İskoçya Kralı 3, 116
Japon ensefaliti aşısı 90
Jefferson, Thomas 206, 209, 213
Jenner, Edward 77, 79-81, 89, 91
Jesty, Benjamin 80
Johnson, Dr. Samuel 115, 149, 152
Juan Carlos, İspanya Kralı 19-20
kalabalık ortam, verem 154, 180
kalıtsal hastalık 2, 4-5, 9-10
hemofili 14
porfiri 10
Kamelyalı Kadın, Dumas 146, 168
kan pıhtısı 106
kan, HIV'li 254
Kanada, İrlandalı göçmenler 25-27, 31
kapsit, virüs 75, 249-50
Kara Ölüm *bkz.* veba
Kara'47 35
Karanlık Çağlar 102
karantina 55-59, 66, 69-70, 99-101, 109, 112-13, 137, 206, 211, 239-42, 268-69
ev halkı 101
ev kontrolleri 56-57
grip 239-42
kolera 55-59
sarıhumma 208-209
SARS 241
veba 99-101, 109, 112-13
karantina istasyonu 55, 57, 59, 100
katil lenfositler 86-87, 164, 250
katil T hücreleri 86-87, 164, 250

- Katolikler, İrlandalılar 8, 28, 41
katran 129, 169, 174
kedi(ler), veba bulaşması 111
kedigiller bağışıklık yetmezliği virüsü 258
kemik iliği 86, 191, 249, 259
kemirgenler, veba bulaşması 101-102, 104-107, 109, 111
kemokinler 250, 252
CCR5 reseptörü 250
CCR5-32 reseptörü 252
kemoterapi 128-34, 170, 175, 195, 258
Kennedy, John F. 1, 24
kentleşme
suyla bulaşan hastalıklar 52-52
verem 150-54, 162, 167-68, 180
kervanlar 71-72, 74, 102-103, 267
Kırım Savaşı, Florence Nightingale 59-64
kızamık 69, 77, 89-90, 124, 122, 228, 263, 277
kızamıkçık aşısı 90
Kızılderililer 74, 120, 141, 156-57, 252
çiçek 74
frengi 120, 141
verem 156-57
Kızılhaç Cemiyeti 63
Kilbourne, Frederick 213
kinin 196
kiracı çiftçiler, İrlanda 29-30, 35-36
kiralık evler, verem 155, 172-73
Kitasato, Şibasaburo 82-83, 98, 132
klorokin 196-98
Koch postülatları 50, 159, 212-13, 226
Koch, Robert 49-50, 62, 64, 82-83, 97-98, 130, 157-60, 165-66, 171, 192-93, 212-13, 226
kolera 25, 31, 36, 45-66, 88-90, 184, 213, 228
bağışıklık 50
etken 46-51
Florence Nightingale 59-64
güverte yolcusu göçmenler 56
hastalık mekanizması 65
işaretler ve semptomlar 45
karantina 55-59
sınırlama 51-55
tedavi 64-65
kolera aşısı 90
kolera toksini 49, 65
Koleranın Bulaşma Şekli (On The Mode on Communication of Cholera), Snow 47
Kolomb teorisi, veneryen frenginin kökeni 119-20, 128
Kolomb, Kristof 116, 119-20, 122, 128, 154, 205
kondom 137, 139, 264-66, 272-73
Kore Savaşı, sıtma 200
köle ticareti 74, 121
“kötü hava” 187, 199
Kötü Kan (Bad Blood), James Jones 126
kralın şerri 149
kriptokok meninjitisi 251
kronik uçuklar 251
kuduz aşısı 90
kuş gribi virüsü 230-31
Küba, sarıhumma 205, 212-13, 215
l'Ouverture, Francois 209
La Bohème 145-46, 150
La Salle, Robert 208
La Traviata 145-46, 150
Laennec, René 166
Laidlaw, Patrick 225-26
lambalı kadın *bkz.* Nightingale, Florence
larvisit 195
Latin Amerika, sarıhumma 207
Latta, Thomas 64-65
Laveran, Alphonse 187-89, 192, 194
Lazear, Jesse 214
Le Clerc, General Victor Emanuel 210
Leigh, Vivien 152
lenfositler 85-88, 164, 249-50
Leopold, Charles Edward, Saksonya-Coburg ve Gotha Dükü 21-22

- lepra hastaneleri 122
- Londra, kolera 47-48, 54, 60
- Louis, XVI., Fransa Kralı 149
- Louisiana'nın satın alınması 208-11
- Macalpine, Ida 9
- MacCallum, William 188
- majör histokompatibilite kompleks (MHC) I 88
- majör histokompatibilite kompleks (MHC) II 87-88
- makrofajlar 85, 87-88, 105, 162-65, 174, 249-50
- mal' aria* 187
- Malarone 197
- Maloprim 197
- Malthus, Thomas 34
- Mann, Thomas 170
- Manson, Patrick 192, 213-14
- Marie Antoinette 32
- Marten, Benjamin 250
- Mary, İskoçya Kraliçesi 1-3, 5-6
- mast hücreleri 129
- Mather, Cotton 79
- Maymun Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (SIV) 255-56, 258
- maymun, sarıhumma 204, 220-21
- McNeill, William 45, 102
- meflokin 196-97
- Meister, Joseph 89
- merozoit 189-91
- Metafor Olarak Hastalık (Illness as a Metaphor)*, Sontag 145
- metilen mavisi 130, 158-59, 187-88
- mikobakteri 153, 167, 177
- mikrogamet 188-89
- Mikrop Avcıları (Microbes Hunters)*, De Kruif 203
- mikrop kuramı 39, 49, 51, 62, 97, 99
- mikroskop, icadı 99
- miyasma 38, 46, 52-53, 64, 96, 115, 206, 224
- Moğollar 108
- monositler 85, 249
- Montagnier, Luc 248
- Montagu, Lady Mary Wortley 77-78
- mumya, verem belirtileri 148, 154
- mutasyon 12-13, 76, 121-22, 135, 196, 221, 229, 231, 233, 241, 252-53, 261, 263
- Mycobacterium avium* 153, 251
- Mycobacterium bovis* 153-54, 176, 180
- Mycobacterium tuberculosis* 153-54, 159-60, 163-64, 174-77, 180
- Napoléon Bonaparte 81, 158, 209-10
- Nazional Sozialist (Nazi) Partie 21
- Nei Jing 186
- Nelm, Sarah 80
- New Orleans, Louisiana 207-209, 235
- New York, kolera 56-58
- Nicholas Nickelby*, Dickens 161
- Nightingale, Florence 59-64
- Nikolay, II., Rus Çarı 1, 13-17
- Noguçi, Hideyo 118
- nöraminidaz (N proteini), grip virüsü 227
- nörosifilis 125
- nüfus artışı 34
- “doğal frenleyici” 34
- nükleosit analogları 260
- O'Shaughnessy, William 64-65
- oksofenarsamin 132-33
- ookinet 188-89
- Opie, Eugene 188
- orman tahribatı 111
- orman vebası 111
- Ortadoğu 46, 94, 100, 116, 148, 252
- kolera 46
- veba 94, 100
- oseltamivir 242
- pamukçuk 245, 251
- Panama Kanalı 212, 217-20
- inşası 217-20
- para-amino salisilik asit* 174
- Parran, Thomas 138-39, 143
- pasif bağışıklama 83

- pasif bağıklık 82
- Pasteur, Louis 39, 49, 62, 88-90, 97-99, 158, 176, 203, 212, 221, 246
- patates 23, 25, 27, 29-43
Avrupa'ya gelmesi 32
İnkalar 31-32
tembel yatağı 32, 41
- patates mantarı 23, 25-43
Almanya 42-43
İrlanda 25
Rusya 43
- Peel, Robert 35
- Pelletier, Pierre 195
- Penicillium* 133
- penisilin 126, 128, 134-36, 142
- Pepys, Samuel 104
- Pettenkofer, Max von 46-47, 49-50, 52-53
- Pfeiffer, Richard 224-25
- Phipps, James 80
- Phytophthora infestans* 38
yaşam döngüsü 38-39
- pıhtılaşma basamakları 11
- Pidoux, Hermann 157
- pirazinamid 174
- pire, veba bulaşması 104-108, 111-12, 267
- Pitt, William 8, 28
- Pizarro, Francisco 31, 73-74
- Plasmodium* 188
yaşam döngüsü 189
- plazma 10-11, 85
- plazma hücreleri 85
- Pneumocystis jiroveci* pnömonisi 245
- pnömokok aşısı 90
- pnömokok pnömonisi 240
- porfiri 1-10, 23-24, 28
İngiliz kraliyet ailesi 2, 5-10
İskoçya Kraliçesi Mary 1-3
metabolik bozukluk 4
miras 10
- porfirin 4-5
- Pott hastalığı 147-48, 153-54
- Pott, Sir Percival 147
- primakinin 196
- Primo de Rivera, General Miguel 18
- Prokopius 101
- proteaz inhibitörleri 176, 260
- proteaz, HIV 260
- Protestanlar, İrlanda 8, 28-29
- provirüs 247-48
- Pürifiye Protein Derivesi (PPD) 160
- qinghaosu* 197
- Rasputin, Gregoriy 14-16
- Reed, Walter 203-204, 211-12, 214-15
- rehidrasyon tedavisi, kolera 65
- revers transkriptaz 176, 259-60
- revers transkriptaz inhibitörü 176, 260
- Ridomil 40
- rifabutin 176
- rifampin 174-76
- rimantadin 242
- ritonavir 260
- Riverside Hastanesi (New York) 171
- RNA virüsü 247-48
- R_0 değeri 198, 240-42, 254, 266-67
- Roentgen, Wilhelm 166
- Roma ateşi 186
- Romanov Hanedanı 10, 13-17
- Romanovsky, Dimitri 188
- Roosevelt, Eleanor 152-53
- Rosahn, P. D. 125
- Ross, Ronald 183, 186, 192-94, 214
- Rous sarkoma virüsü 247
- Rous, Peyton 246-47
- Rus Devrimi 15
- Rus gribi 224, 233
- Rush, Benjamin 212
- Russell, John 35
- Rusya 13, 15, 22, 43, 55-56, 59, 63, 72, 103, 116, 158, 160, 173, 187, 234
kolera 55-56, 59
patates mantarı 43
veba 103
- safra pigmentleri 4
- “safran renkli bela” 203, 207, 212

- “sağlık haritaları” 53
sakinavir 260
Saksonya-Coburg ve Gotha Prensi
Albert 13, 21
Salgın Hastalıklar (Hippokrates) 186
salivasyon, frengi tedavisi 128
Salmon, Edmund 90
salvarsan 132-33, 136
Sanarelli, Giuseppe 212-13, 220
sanatoryum, verem 167, 169-71, 174
Sanayi Devrimi 51
sanayileşme 51
su kaynaklı hastalık 5
verem 51
“Sarı Ceketliler” 206
“Sarı Jack”(bayrak) 206
sarıhumma 55, 90, 137, 203-22,
228, 257
bulaşması 211-17
karantina 208-209
kontrol 217-19
kökenler 205-208
Louisiana, satın alınması 208-11
sarıhumma aşısı 220-22
Sarıhumma Komisyonu 203, 211-12,
214-16, 220
sarkoma 247
SARS 55, 241-42
Schatz, Albert 173-74
Schaudinn, Fritz 118, 132
seks işçileri 272-73
septisemik veba 104
serum 82-85, 160, 221, 255-56, 261-
62
Shope, Richard 225, 230
sıçanlar, veba bulaşması 98-101,
103-104, 108-109, 111-12, 267
sığır tüberkülozu 89, 160-61, 176
sıtma 137, 159, 183-201, 204, 208,
214, 218, 222, 228, 257
belirtiler ve semptomlar 188-91
bulaşma 183-84, 188-94
etken 188-91
iyicil tersiyan 186
kontrol 194-95
kökenler 186-88
kuartan 186, 191
tedavi 195-98
sıtma aşısı 198-99
sıtma ilaçları 195-98, 200
Simond, Paul-Louis 99-100
Simpson, Wallis 21
sincaplar, veba bulaşması 111
sitomegalovirüs enfeksiyonu 251
sitotoksik T lenfositleri 86, 88
sivrisinek 183-85, 188-89, 192-95,
199-200, 213-20, 222, 228
mücadele 216, 220
sarıhumma 213-14, 213-20, 228
sıtma bulaşması 183-85, 188-89,
192-95, 199-200
Slim, Sir William 200
Smith, Theobald 90, 213
Smith, Wilson 225-26
Snow, John 47-49
Sommariva, George 128
Son Haçlı Seferi, Caldwell 154
Sontag, Susan 145
sosyal yenilikçiler, frengi 136-39
spor, *P. infestans* 38-40
sporozyit 185, 189, 198
stetoskop 163, 166
Stokes, Adrian 220
streptomisin 112, 173-74
Sutherland, John 204
suyla bulaşan hastalık, kolera 48
sünnet 264
süt, verem bulaşması 148-50, 153,
160-61, 167
Süveyş Kanalı 217
Sylvius, Franciscus 149
Syphilis (çoban) 117
şankr, frengi 115, 118, 123-24, 127
şarbon 89, 158
şarbon aşısı 89
“şehir mandıraları” 150
Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendro-
mu (SARS) 241
T hücreleri 86-88, 165, 245, 249-53
“tabut gemiler” 37

- tafenokin 196
- tedavinin doğrudan gözlenmesi, verem 175
- tek ürüne dayalı ekonomi 37
- tembel yatağı, patates tarımı 32, 41
- Temin, Howard 247
- “terzi hastalığı” 155
- tetanos toksini 82-83
- Theiler, Max 220-21
- tifo aşısı 90
- timüs 86
- titre 83
- toksoplazmoz 251
- treponarid 118-19, 121
- Treponema pallidum* 118-19, 123-24, 135-36
- treponemalar 118-19, 121-22, 124-25, 132, 142
- tripan kırmızısı 131, 135
- Trudeau Enstitüsü 170, 174
- Trudeau, Edward Livingstone 170
- Tuskegee Frengi Araştırması 126, 216
- tüberkül 149, 159, 166
- tüberkülin deri testi 161
- tüberküloz *bkz.* verem
- tükürmek, kamusal alanda 167
- tümör nekroz faktörü 164-65, 236
- uçak yolculuğu 112
- uyku hastalığı 131, 214
- Valois’lı VI. Philippe 149
- Variola majör 75, 84
- Variola minor 76
- variolyasyon 77-79, 81-82
- veba 55, 66, 90, 93-113, 151, 224, 245, 267-68, 273
- belirtiler ve semptomlar 97-98, 104-105
- biyolojik silah 108-109
- bulaşma 93-113
- endemik 102, 107, 110-12
- etken 96-99
- karantina 99-101, 109, 112-13
- kontrol 99-101
- pandemiler 101-102, 106, 112
- tedavi 112-13
- veba aşısı 90
- veba pnömonisi 104-105, 107, 109-12
- Veba Yılı Günlüğü (Journal of Plague Year)*, Defoe 104
- vektörle bulaşan hastalık 101, 106, 122, 213-14, 216-17, 222, 253
- sarihumma 213, 216-17, 222
- sıtma 214
- veba 101, 106
- verem 23, 89, 145-81, 251
- belirti ve semptomlar 147-49, 167-68
- bulaşma 167-68
- etken 152-61
- HIV enfeksiyonu 146, 153, 156, 168, 164, 174-80
- ilaç direnci 145
- kontrol 168-73
- kökenler 147-57
- latent 164, 167, 174
- miliyer 153, 166
- önleme 165-66
- reaktivasyon 167-68
- tanı 161-65
- tedavi 168-77
- antibiyotikler 173-76
- güneş ışığı ve temiz hava 168-70
- tedavinin doğrudan gözlenmesi 175, 179
- ünlü kurbanlar 151-52
- verem aşısı 176-77
- “Vereme Karşı Savaş” 172
- Vibrio cholerae* 49
- Victoria Dönemi 30, 136, 151
- Victoria Eugenie (Kraliçe Victoria’nın kızı) 18
- Victoria, İngiltere Kraliçesi 1, 9-13, 17, 19-20, 23, 29, 47, 217
- Vietnam Savaşı, sıtma 200
- Vikingler 27, 252
- Villemin, Jean-Antoine 157, 160, 166

- Virchow, Rudolph 158
virüs
 keşfi 246-47
 yapısı 249
virütik hastalıklar 228
 çiçek hastalığı 66-91
 grip 223-44
 HIV enfeksiyonu 245-73
 sarıhumma 203-22
Von Behring, Emil 82-83, 130, 133

Waksman, Selman 173
Warbeck, Perkin 116
Washington, George 205-206
Wasserman testi 124, 138-39
Webster, Harriet 147
Wilhelm, II., Almanya İmparatoru 15
William, III., İngiltere Kralı 28
William, IV., İngiltere Kralı 9
Wilson, Woodrow 234, 236
Windsor Hanedanı 9, 23

X ışınları 166
X kromozomu 5, 12-13

“Yahudi hastalığı”, verem 155
Yahudiler, Amerika’ya göç edenler 56-57, 59, 155-56
yardımcı T hücreleri 86-88, 245, 249-50, 263
Yersin, Alexandre 97-98, 100, 112
Yersinia pestis 98, 105-108, 111
 çeşitleri 106
 evrim 106
Yersinia pseudotuberculosis 107
Yoksulları Koruma Yasası 36-37, 54
 Ek Madde (1847) 36
yop proteinleri 105

zanamivir 242
zarf, virüs 249-50
zona 251
zoonoz, verem 150

