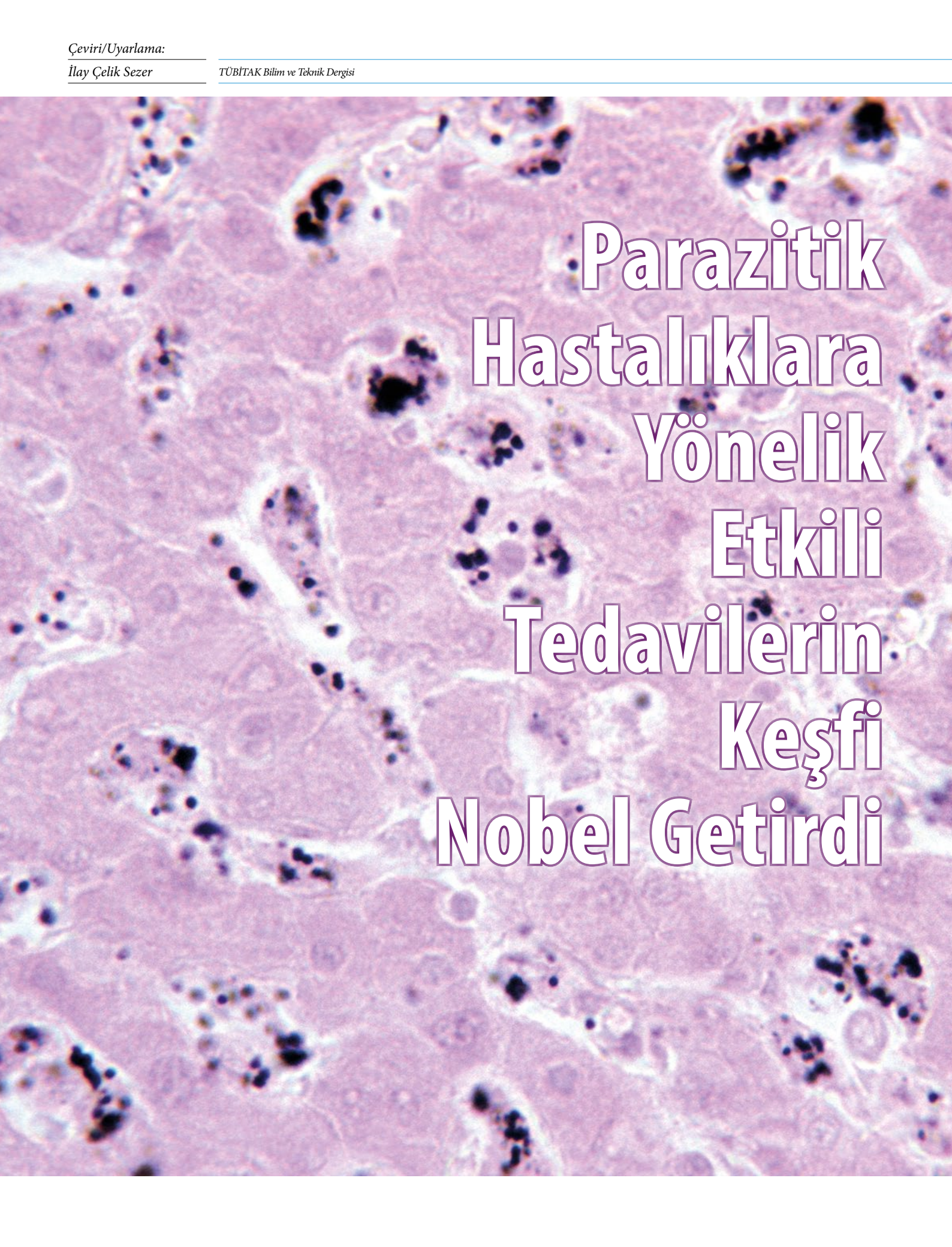




Parazitik Hastalıklara Yönelik Etkili Tedavilerin Keşfi Nobel Getirdi



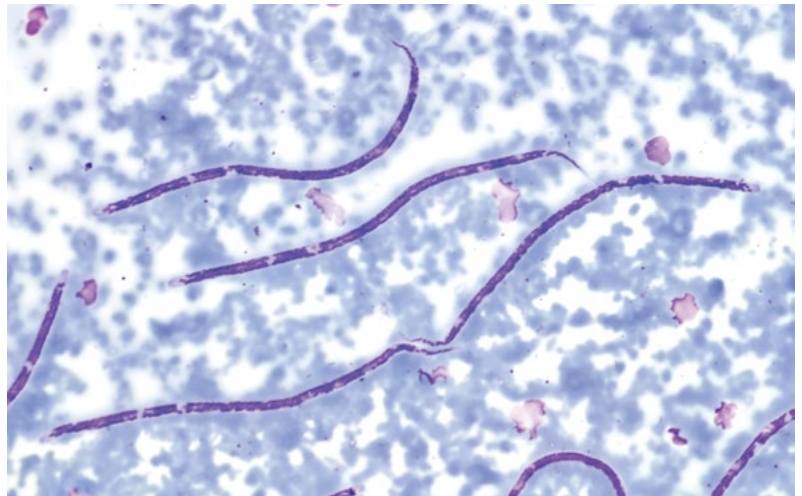
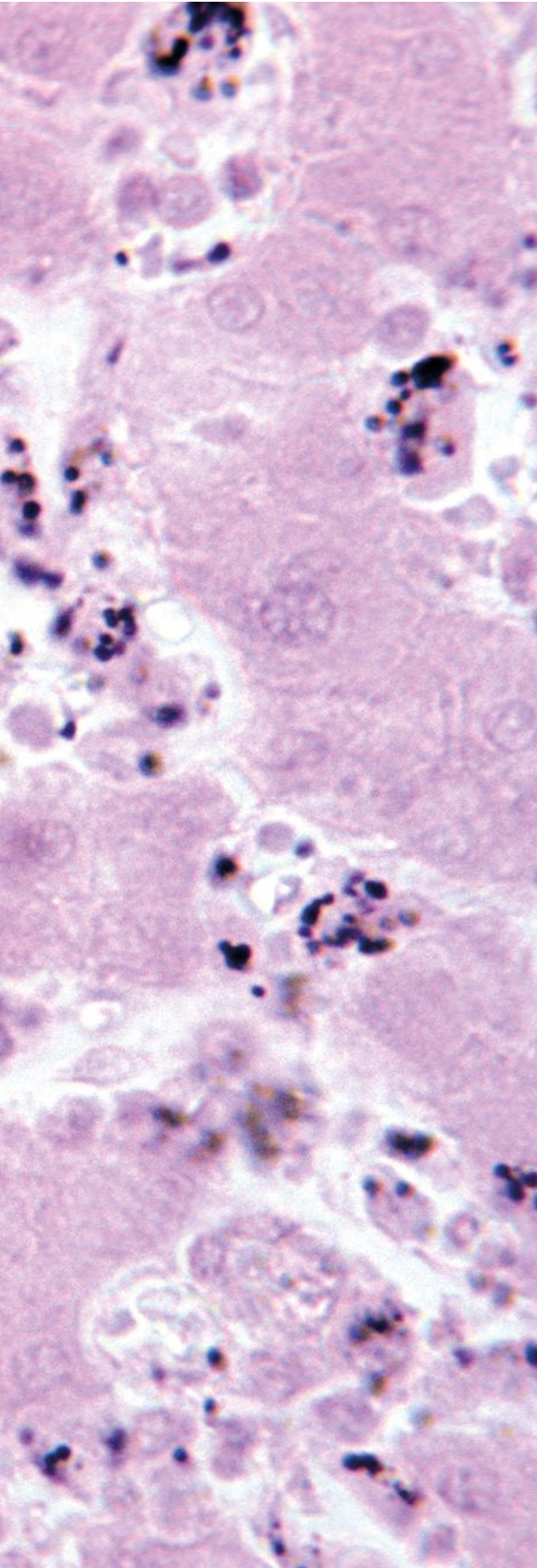
Bugün dünyanın büyük bölümünde bir tehlike olarak görülmesine de sosyoekonomik açıdan daha zayıf pek çok ülkede ciddi sağlık sorunları oluşturan çok sayıda hastalık var. Parazitlerin neden olduğu nehir körlüğü, fil hastalığı olarak da bilinen lenfatik filaryozis ve sıtma bunlardan bazıları. Bu yılki Fizyoloji veya Tıp Nobel'i işte bu üç hastalığa yönelik etkin tedaviler geliştirilmesinde önemli rol oynayan üç bilim insanına veriliyor.

Parazitlerin neden olduğu hastalıklar binlerce yıldır insanlığın baş belası olmaya devam ediyor ve günümüzün başlıca küresel sağlık sorunları arasında yer alıyor. Parazitik hastalıklar özellikle dünyanın en fakir toplumlarını etkiliyor ve sağlık ve refah düzeyinin geliştirilmesinin önünde büyük bir engel teşkil ediyor. İşte bu yıl Fizyoloji veya Tıp Nobel'ine layık görülen bilim insanları, en yıkıcı parazitik hastalıkların bazılarıyla mücadelede devrim yaratan tedaviler geliştirdi.

William C. Campbell ile Satoshi Ōmura avermektin adlı yeni bir ilaç geliştirdi. Bu ilacın türevleri nehir körlüğü ve lenfatik filaryozis vakalarını çarpıcı ölçüde azaltırken çok sayıda başka parazitik hastalığa karşı da etkili oldu. Youyou Tu ise sıtma hastalarındaki ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltan artemisinin adlı ilacı keşfetti.

Bu iki keşif her yıl milyonlarca insanı etkileyen bu yıkıcı hastalıklarla mücadelemizde bize çok güçlü araçlar sunmuş oldu. Bunun, insan sağlığının iyileştirilmesi ve insanların bu hastalıklardan çektikleri acıların azaltılması açısından değeri paha biçilmez.

Plasmodium falciparum bakterilerinin bir karaciğer doku kesitindeki ışık mikroskobu görüntüsü (solda). Bir çeşit nematod olan kalp kurdunun (*Dirofilaria immitis*) ışık mikroskobu görüntüsü (altta).



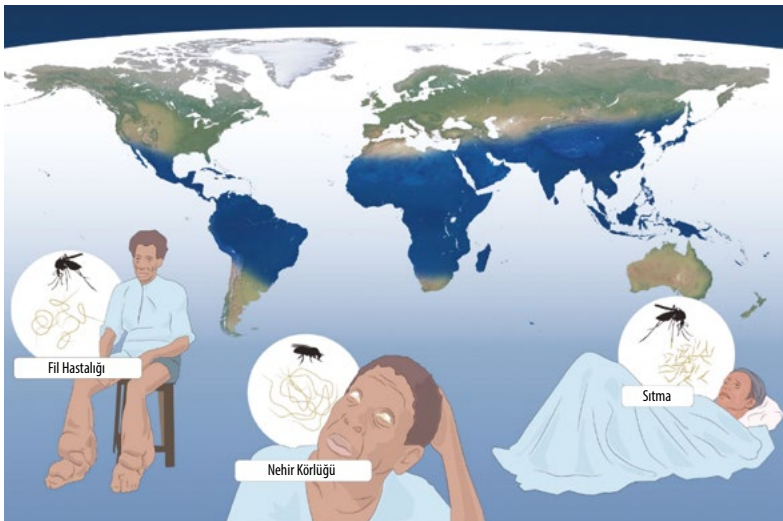
Parazitler Yıkıcı Hastalıklara Yol Açıyor

Biyolojik açıdan karmaşık bir dünyada yaşıyoruz. Bu dünyayı başka hayvanlarla ve aynı zamanda bazıları bizim için zararlı ya da ölümcül olabilen başka birtakım canlılarla paylaşıyoruz.

Çok çeşitli parazitler hastalıklara neden oluyor. Tıbbi açıdan önemli parazit gruplarından biri parazitik solucanlar ya da diğer adıyla parazitik kurtlar. Dünya nüfusunun üçte birini etkilediği tahmin edilen bu parazitler özellikle Sahraaltı Afrika'da, Güney Asya'da, Orta ve Güney Amerika'da yaygın. Nehir körlüğü ve lenfatik filaryozis parazitik solucanların neden olduğu hastalıklar. Adından da anlaşılacağı gibi nehir körlüğü (onkoserkozis) korneada kronik yangı oluşturup sonunda körlüğe neden oluyor. 120 milyondan fazla insanı etkileyen lenfatik filaryozis, vücutta kronik şişme yaratarak kişinin sosyal sorunlar yaşamasına ve fiziksel açıdan engelli hale gelmesine neden olan elefantiazis (lenf ödemi - fil hastalığı adının kaynağı olan uzuv şişmesine neden olan durum) ve testis serozası (testisi kaplayan zarın içinde sıvı birikmesi sonucu testisin şişmesi) gibi klinik belirtilere yol açıyor (Şekil 1).

Sıtma bilindiği kadarıyla insanların yaşamında hep var oldu. Sivrisineklerle taşınan bu hastalığa, kırmızı kan hücrelerini istila ederek ateşe ve ağır vakalarda beyin hasarına ve ölüme yol açan tek hücreli parazitler neden oluyor. Dünyada en savunmasız durumdaki yaklaşık 3,4 milyar insan sıtmaya yakalanma riski altında ve sıtma her yıl çoğu çocuk olmak üzere 450.000'den fazla kişinin hayatına mal oluyor (Şekil 1).

Şekil 1 2015 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü en yıkıcı parazitik hastalıklardan olan nehir körlüğü, lenfatik filaryozis (fil hastalığı) ve sıtmaya karşı yeni tedaviler geliştiren bilim insanlarına verildi. Bu hastalıkların birbiriyle hemen hemen örtüşen coğrafi dağılımları haritada mavi renkle gösteriliyor.

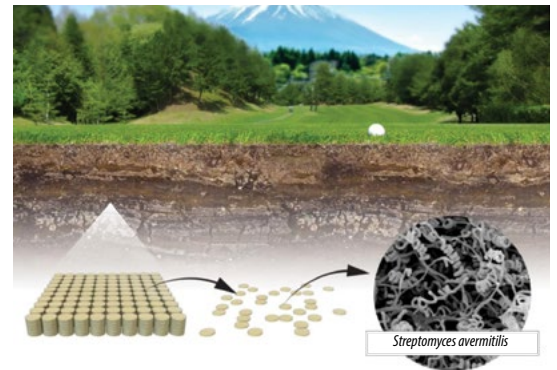


Parazitlere Karşı Yeni Tedaviler İçin Bakteriler ve Bitkiler

Parazitik hastalıklara karşı kalıcı tedaviler geliştirmeye yönelik uzun soluklu ancak pek de verimli olmayan çabaların ardından bu yılın Nobel Ödülü sahiplerinin yaptığı keşifler durumu çarpıcı biçimde değiştirdi.

Mikrobiyolog ve doğal ürünleri izole etme konusunda uzman bir araştırmacı olan Satoshi Ōmura, toprakta yaşayan ve antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu bilinen bir dizi madde (biri Selman Waksman'ın keşfettiği ve 1952'de kendisine Nobel kazandıran streptomisin) üreten *Streptomyces* adlı bakteri grubuna odaklandı. Bu bakterileri kültür ortamında büyük ölçeklerde üretmek ve karakterize etmek için eşsiz yöntemler geliştirme konusunda sıradışı bir yeteneğe sahip Ōmura, yeni *Streptomyces* soyları izole edip bunları laboratuvarında başarılı şekilde kültüre aldı. Binlerce farklı kültür arasından, zararlı mikroorganizmalara karşı etkinlikleriyle ilgili daha fazla analiz yapmak amacıyla en ümit vaat eden 50 tanesini seçti (Şekil 2).

William C. Campbell



Şekil 2 Satoshi Ōmura biyolojik etkinlik gösteren yeni bileşikler için bir kaynak olarak *Streptomyces* bakterilerinin yeni soylarını araştırdı. Japonya'dan alınan toprak örneklerinden mikroplar izole etti ve bunları laboratuvarında kültüre alıp (sol altta) binlerce *Streptomyces* kültürünü karakterize etti. Bunlardan en ümit vaat eden 50 tanesini seçti. Bunlardan biri avermektinin kaynağı olan *Streptomyces avermitilis* (sağ altta) idi.

Nehir Körlüğü

Onkoserkozis ya da yaygın adıyla nehir körlüğü, filaryal (Filariodidea ailesine ait) bir solucan olan *Onchocerca volvulus*'un neden olduğu, sadece insanlara bulaşabilen bir hastalık. Nehir körlüğü, dişi bir kara sinek, *O. volvulus*'a ait üçüncü aşamadaki filaryal larvaları konakçının (bu durumda insanın) derisine bıraktığı zaman bulaşıyor. Larvalar sineğin ısırmasıyla oluşan yaradan içeri giriyor ve deri altı dokuda yumrular oluşturup burada olgunlaşarak yetişkin solucanlara dönüşüyor. Dişi *O. volvulus* solucanları erkeklerin iki katı kadar büyük oluyor. Boyları 33 ile 50 cm arasında, kalınlıkları ise 270 ile 400 µm arasında değişebiliyor. Dişi solucan hastalığın bulaştığı konakçının vücudunda çiftleştikten sonra günde 1000 kadar embriyonik mikrofilarya (parazit larvası) bırakabiliyor. Bunlar da vücut içinde ilerleyerek kronik dermatit (deri yangısı), döküntü, lezyonlar, şiddetli kaşıntı ve deri renksizleşmesi gibi çok çeşitli durumlara yol açıyor. Gözlere ulaşan mikrofilaryalar yangıya, kornea hasarına ve nihayet kalıcı körlüğe neden oluyor. Nehir körlüğü, dünyada enfeksiyon kaynaklı körlük nedenleri arasında ikinci sırada. Hastalığı bulaştıran sinekler baskın olarak nehirlerde bulunuyor, hastalığın adındaki "nehir" kelimesi de buradan geliyor. Büyük kısmı Sahraaltı Afrika'da, Güney Asya'da, Güney ve Orta Amerika'da görülen nehir körlüğü enfeksiyonları, en savunmasız durumdaki insanları etkiliyor. 25 milyon kişinin bu hastalıktan muzdarip olduğu ve bunların 300.000'den fazlasının bu hastalık yüzünden kör olduğu biliniyor. Hastalığın yaygın olarak görüldüğü 31 ülkede onkoserkozis riski altındaki toplam nüfus 2016'da 250 milyona yaklaşacak.

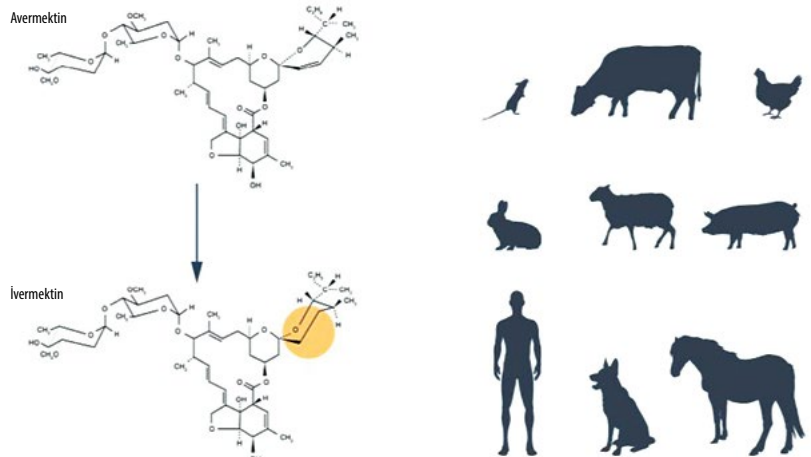
ABD'de çalışan bir parazit biyolojisi uzmanı olan William C. Campbell, Ömura'nın *Streptomyces* kültürlerini aldı ve etkinliklerini inceledi. Campbell kültürlerin birinde bulunan bir bileşenin ev ve çiftlik hayvanlarındaki parazitlere karşı kayda değer ölçüde etkili olduğunu gösterdi. Biyolojik etkinlik gösteren bu madde saflaştırıldı ve avermektin olarak adlandırıldı. Avermektin daha sonra kimyasal olarak değiştirilerek daha etkili bir bileşik olan ivermektin elde edildi. İvermektin de daha sonra parazitik enfeksiyon geçirmekte olan insanlar üzerinde denendi ve mikrofilaryaları öldürdüğü görüldü (Şekil 3). Ömura ve Campbell'in katkıları parazitik hastalıklara karşı sıradışı etkinliğe sahip yeni bir ilaç sınıfının keşfine imkân sağladı.

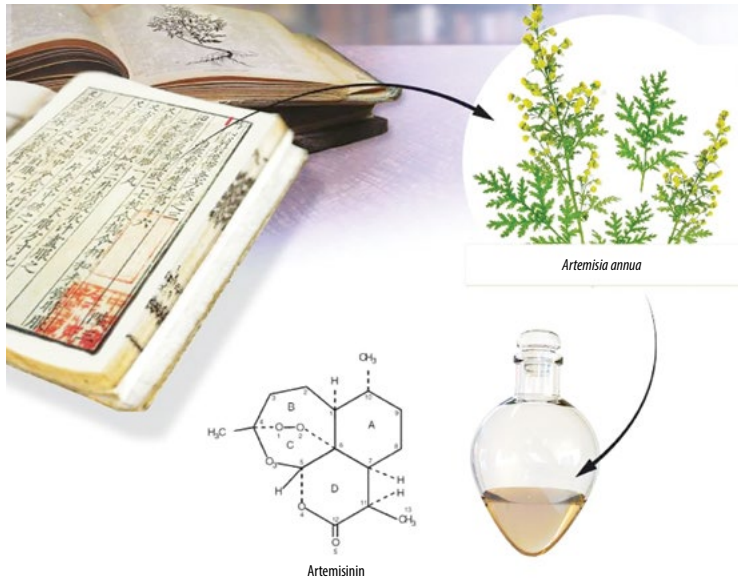


Satoshi Omura



Şekil 3 William C. Campbell, Ömura'nın *Streptomyces* kültürlerinden birinin parazitleri öldürmede çok etkili olduğunu keşfetti ve etken madde olan avermektin izole edildi. Avermektin, üzerinde bazı değişiklikler yapılarak ivermektine dönüştürüldü. İvermektinin hem hayvanlarda hem de insanlarda, nehir körlüğü ve lenfatik filaryozise neden olanlar da dahil çok çeşitli parazitlere karşı yüksek düzeyde etkili olduğu görüldü.





Şekil 4 Youyou Tu, sıtma karşı yeni tedaviler geliştirmek amacıyla bitkisel ilaçlarla ilgili geleneksel tıp literatürünü taradı. *Artemisia annua* adlı bitkinin ilginç bir aday olduğu anlaşıldı ve Tu bir saflaştırma prosedürü geliştirerek etken madde olan artemisininin sıtma karşı önemli ölçüde etkili bir ilaç haline gelmesini sağladı.



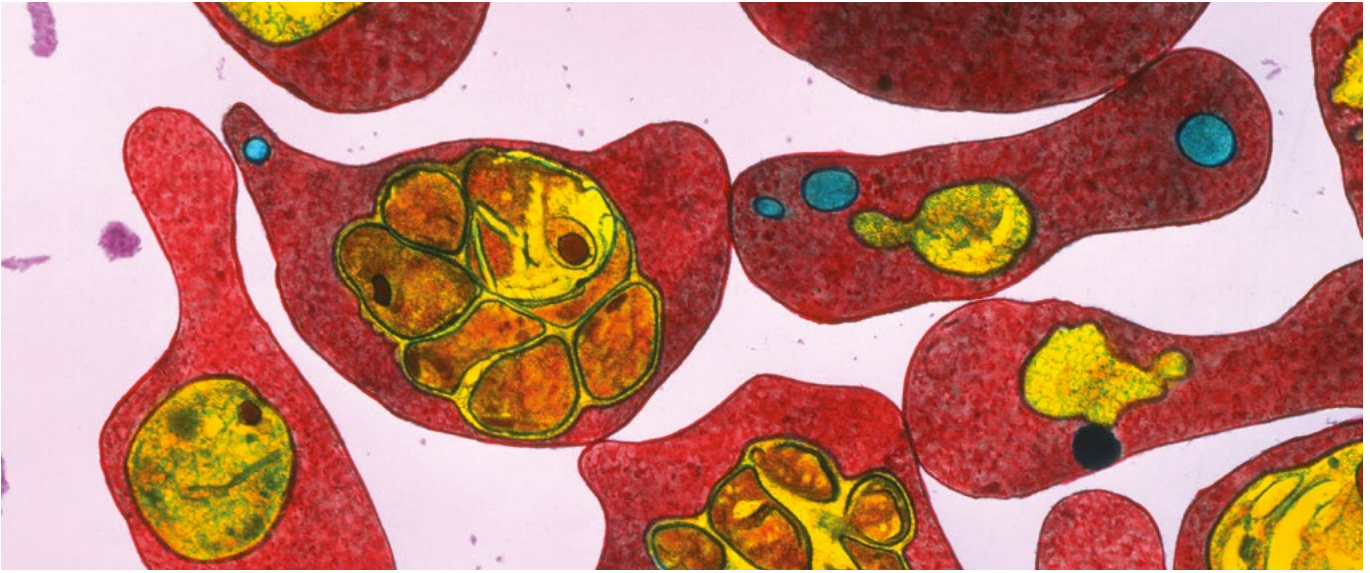
Youyou Tu

Sıtma geleneksel olarak klorokin ya da kinin kullanılarak düşük bir başarıyla tedavi ediliyordu. 1960'ların sonunda sıtmanın kökünü kurutmaya yönelik çabalar başarısızlıkla sonuçlandı ve hastalık daha da yayılmaya başladı. Çin'den Youyou Tu bu dönemde yeni sıtma tedavileri geliştirmek gibi zorlu bir işin üstesinden gelmek üzere geleneksel bitkisel tıba başvurdu. Sıtma enfeksiyonu geçiren hayvanlar üzerinde çok sayıda bitkisel ilacın etkinliğiyle ilgili yaptığı kapsamlı tarama sonucunda *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen bir özüt, ilgi çekici bir aday olarak öne çıktı. Ancak sonuçlar birbiriyle tutarlı değildi, bu yüzden Tu, geleneksel tıp literatürüne geri dönerek *Artemisia annua*'daki etkin bileşeni başarılı şekilde ayırmanın yollarıyla ilgili ipuçları buldu. Tu, daha sonra artemisinin olarak adlandırılan bu bileşenin hem hayvanlarda hem de insanlarda sıtma paraziti karşı hayli etkili olduğunu gösteren ilk kişi oldu (Şekil 4). Artemisinin, sıtma paraziti gelişiminin erken bir evresinde hızlıca öldüren yeni bir sıtma önleyici madde sınıfını temsil ediyor. Bu da artemisininin ileri derecedeki sıtmanın tedavisine yönelik benzersiz potansiyelini açıklıyor.



Lenfatik filaryozis

Lenfatik filaryozis, filaryal nematodlar olarak da bilinen Filarioididea ailesinden nematodların (iplik kurdu) neden olduğu bir lenf sistemi enfeksiyon hastalığı. Filaryal nematodların yaşam döngüsü iki konakçıda gerçekleşiyor: İnsanlar asıl konakçı, sivrisinekler ise ara konakçı görevi görüyor. Dişi nematodlar erkeklerden daha iri oluyor. Döllenen dişi nematodlar 177-230 µm uzunluğunda ve 5-7 µm kalınlığında olan mikrofilaryalar bırakıyor ve 3-36 ay hayatta kalıyor. Mikrofilaryalar tipik olarak beş ila yedi yıl yaşıyor ve konakçı insanın lenf sisteminde kalıyor. Mikrofilaryalar gündüzleri derin damarlarda geceleri ise çevresel dolaşımda bulundukları gecelik bir düzende yaşıyor. Yaşam döngüleri başka bir sivrisineğin konakçıyı ısırarak enfeksiyon kapmasıyla devam ediyor. Daha sonra mikrofilaryalar sivrisineğin orta bağırsağında birkaç aşama geçirerek enfeksiyon yapıcı larvalara dönüşüyor, bunlar da yine sivrisineğin ısırması sonucunda bir sonraki kurbana geçiyor. Bu kronik ve yaygın hastalığın en kötü etkileri, nematodların insan vücudunda sayıca arttığı yetişkinlik çağında hissediliyor. Şişen lenf damarları tıkanmalara, uzuvların şişmesine, ateşe neden olup kişinin hareket kabiliyetini engelliyor. Lenfatik filaryozis 120 milyondan fazla insanı etkiliyor. Vücutta kronik şişme yaratarak hastaları yaşam boyunca hem fiziksel hem de sosyal olarak etkileyen sonuçlar doğuruyor.



Sıtma paraziti enfekte ettiği kırmızı kan hücrelerinin geçirilmiş elektron mikroskobu görüntüsü

Avermektin, Artemisinin ve Küresel Sağlık

Avermektin ve artemisininin keşfi parazitik hastalıkların tedavisini köklü biçimde değiştirdi. Bugün avermektinden türetilen ivermektin dünyada parazitik hastalıklardan etkilenen tüm bölgelerde kullanılıyor. İvermektin çok çeşitli parazitlere karşı yüksek düzeyde etkili bir ilaç, yan etkileri sınırlı ve tüm dünyada ücretsiz olarak erişilebilir durumda. İvermektin, özellikle de dünyanın en fakir bölgelerinde nehir körlüğü ve lenfatik filaryozisten muzdarip milyonlarca insanın sağlık durumunu iyileştirip refah düzeyini geliştirmede ölçülemez bir öneme sahip. İvermektin tedavisi o kadar etkili ki bu hastalıkların neredeyse kökü kurutulmak üzere. Bu tıp tarihindeki en önemli başarılarından biri olacak. Sıtma her yıl yaklaşık 200 milyon insana bulaşılıyor. Artemisinin dünyada sıtmanın hüküm sürdüğü tüm bölgelerde kullanılıyor. Artemisininin başka ilaçlarla birlikte kullanıldığı tedavilerin sıtma kaynaklı ölümleri toplamda %20'den, çocuklardaysa %30'dan yüksek oranda azalttığı tahmin ediliyor. Bu sadece Afrika'da her yıl 100.000'den fazla insanın hayatının kurtarılması anlamına geliyor.

Avermektin ve artemisininin keşfedilmesi yıkıcı parazitik hastalıkların tedavisinde bir devrim yarattı. Campbell, Ömura ve Tu, parazitik hastalıkların tedavisinde bir dönüşüm başlattı. Keşiflerinin etkileri ve sonuçta insanlık için sağlanan faydaysa paha biçilemez.

Sıtma

Sıtma ile ilgili bilinen kayıtlar hem MÖ 2000'li yıllara ait Mısır ve Yunan yazıtlarına hem de Çin kaynaklı eski belgelere dayanıyor. Sıtmaya tek hücreli bir parazit grubu olan *Plasmodium* bakterileri neden oluyor. Bu bakterilerin beş türü insanları enfekte edebiliyor. Enfeksiyon tekrarlanan titreme, ateş ve terleme nöbetlerine neden oluyor. Ölümüne ve beyni etkileyen ciddi bir durum olan serebral sıtma genellikle *P. falciparum* neden oluyor. Diğer türlerse sıtmanın daha hafif biçimlerine yol açıyor. Hastalık anofel adlı sivrisineklerle taşınıyor. Hastalık taşıyan bir dişi sivrisinek insanı ısırıldığında sporozoit halindeki sıtma mikrobu kana bulaştırıyor. Sporozoitler karaciğer hücrelerini istila ediyor ve burada çoğalarak eşeysiz me-

rozoitleri oluşturuyor. Sonra karaciğer hücreleri parçalanıyor ve merozoitler kan dolaşımına geçip kırmızı kan hücrelerini enfekte ediyor. Bunun sonucunda kırmızı kan hücreleri parçalanıyor ve açığa çıkan çok sayıda merozoit yeni kan hücrelerini enfekte ediyor. Parazitin eşeyli formları kan emen sivrisinekler tarafından alınınca da parazitin yaşam döngüsü devam etmiş oluyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014 Dünya Sıtma Raporu'na göre her yıl 3,4 milyar insan sıtmaya yakalanma riski taşıyor. Sadece 2013 yılında görülen 198 milyon sıtma vakası 584.000 kişinin ölümüyle sonuçlanmış. Hastalık en çok Afrika'da etkili. Ölümün %90'ı burada görülüyor, üstelik ölenlerin %78'ini 5 yaş altı çocuklar oluşturuyor.

Kaynaklar

- "The 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 13 Nov 2015. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html
- "The 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Advanced Information". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 13 Nov 2015. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/advanced.html