52 | MARTIN J. BLASER Kayıp Mikroplar

MARTIN J. BLASER

Kayıp Mikroplar

ANTİBİYOTİKLERİN AŞIRI KULLANIMI ÇAĞIMIZIN SALGINLARINI NASIL KÖRÜKLÜYOR?



metis bilim | 52

MARTIN J. BLASER

Kayıp Mikroplar

1948 doğumlu ABD'li mikrobiyolog ve doktor Martin J. Blaser, 1973'te New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi, ardından Colorado Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde dahiliye ve salgın hastalıklar alanında ihtisasını yaptı. 1979-81 yılları arasında ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nde Salgın İstihbarat Servisi görevlisi olarak çalıştı. 1998'de Bakteri Vakfı'nı (Foundation for Bacteria) kurdu; Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Ulusal Kanser Enstitüsü gibi kurumlarda çalıştı, bazılarına başkanlık ve danışmanlık yaptı. 2011'de tıp ve sağlık alanındaki katkılarından dolayı Ulusal Tıp Akademisi'ne, 2013'te de Amerikan Sanat ve Bilim Akademisi'ne seçildi. 2014 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin hayat boyu başarı için verdiği Alexander Fleming Ödülü'ne layık görülen Blaser, 2015'te Barack Obama tarafından Antibiyotiğe Dirençli Bakterilerle Mücadelede Başkanlık Danışma Konseyi'nin başkanı olarak atandı ve bu görevi yedi yıl yürüttü. 2019 yılında Almanya'daki Robert Koch Vakfı tarafından verilen Robert Koch Altın Madalyası'na ve insan mikrobiyomu alanında yaptığı çalışmalardan ötürü 2020 yılında Mikrobiyoloji Derneği Ödül Madalyası'na (Birleşik Krallık) layık görüldü. 600'den fazla bilimsel makale kaleme alan ve *Kayıp Mikroplar* kitabı yirmi dile çevrilen Blaser halen Rutgers Tıp Fakültesi'nde profesör olarak çalışıyor ve Rutgers İleri Biyoteknoloji ve Tıp Merkezi'nin yöneticiliğini yürütüyor.

Metis Yayınları
İpek Sokak 5, 34433 Beyoğlu, İstanbul
e-posta: info@metiskitap.com
www.metiskitap.com
Yayınevi Sertifika No: 43544

Kayıp Mikroplar
Antibiyotiklerin Aşırı Kullanımı
Çağımızın Salgınlarını Nasıl Körüklüyor?
Martin J. Blaser

İngilizce Basımı:
Missing Microbes
How the Overuse of Antibiotics
is Fueling Our Modern Plagues
Henry Holt and Company, 2014

© Martin J. Blaser, 2014
© Metis Yayınları, 2023
Çeviri Eser © Sevkan Uzel, 2023

İlk Basım: Eylül 2023

Yayıma Hazırlayan: Özde Duygu Gürkan

Kapak Resmi: Emine Bora

Dizgi ve Baskı Öncesi Hazırlık: Metis Yayıncılık Ltd.
Baskı ve Cilt: Yaylacık Matbaacılık Ltd.
Fatih Sanayi Sitesi No. 12/197 Topkapı, İstanbul
Matbaa Sertifika No: 44865

ISBN-13: 978-605-316-292-6

Eserin bütünüyle ya da kısmen fotokopisinin çekilmesi, mekanik ya da elektronik araçlarla çoğaltılması, kopyalanarak internette ya da herhangi bir veri saklama cihazında bulundurulması, 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu'nun hükümlerine aykırıdır ve hak sahiplerinin maddi ve manevi haklarının çiğnenmesi anlamına geldiği için suç oluşturmaktadır.

MARTIN J. BLASER

Kayıp Mikroplar

ANTİBİYOTİKLERİN AŞIRI KULLANIMI ÇAĞIMIZIN SALGINLARINI NASIL KÖRÜKLÜYOR?

Çeviren: Sevkan Uzel

metis

Çocuklarıma ve parlak bir istikbali olan
gelecekteki çocuklara

İçindekiler

Teşekkür 13

1. Çağımızın Salgınları 17
2. Mikrobik Gezegenimiz 28
3. İnsan Mikrobiyomu 39
4. Patojenlerin Artışı 58
5. Mucize İlaçlar 69
6. Antibiyotiklerin Aşırı Kullanımı 84
7. Çağımızın Çiftçisi 99
8. Anne ve Çocuk 107
9. Unutulmuş Bir Dünya 124
10. Mide Yanması 143
11. Nefes Darlığı 150
12. Daha Uzun 164
13. ...Ve Daha Şişman 172
14. Çağımızın Salgınlarına Bir Bakış Daha 188
15. Antibiyotik Kışı 207
16. Çözümler 222

Sonsöz 241
Notlar 245
Dizin 285

Bakteriler Çağı'nda yaşıyoruz
(başlangıçta öyleydi, şimdi öyle ve dünyanın
sonuna dek hep öyle olacak)...

STEPHEN JAY GOULD
Cambridge, MA, 1993

Teşekkür

BİLİMSEL ARAŞTIRMA YAPMAK GİBİ, yazmak da çoğu zaman tek başına halledilebilecek bir iş değildir; hele de yazar, benim gibi, farklı bir tam zamanlı işte çalışıyorsa. Başlangıçtaki fikirlerimi yayınevlerine çekici gelebilecek bir biçime dönüştürmeme yardım ettiği için kızım Simone Blaser'a ve niyetimi gerçekleştirmeme yardımcı olan temsilcim (aynı zamanda Simone'un William Morris'teki patronu) Dorian Karchmar'a çok şey borçluyum. Sandra Blakeslee, benim akademisyen olarak ifade ettiğim düşüncelerimi ve sıkıcı cümlelerimi daha rahat anlaşılır bir taslağa dönüştürerek müthiş bir iş çıkardı. Sonsuz yaratıcılığı, zekâsı ve enerjisiyle, artık kariyerimdeki en önemli öğretmenlerden biri olarak gördüğüm Sandra'ya sonsuza kadar minnettar kalacağım. Henry Holt'un genel yayın yönetmeni olan ve en başından beri bu çalışmayı heyecanla bekleyen Gillian Blake, sayılamayacak kadar çok katkıda bulundu; onun hem üslup hem de içerik konusunda her zaman haklı olduğunu öğrendim.

Meslektaşlarımın çoğu, doğru yolda olup olmadığımı görmeme yardımcı olmak için taslağın bazı bölümlerini okudu. Zaman ayırdıkları için Dr. William Ledger'a, Dr. Ernst Kuipers'e, Dr. Claudia Plottel'a ve Dr. José Clemente'ye, önemli önerileri için de Erika Goldman'a minnettarım. Dr. Robert Anderson çalışmamı hem hekim hem de okur olarak okudu ve çok güzel tavsiyelerde bulundu. Dr. Jan Vilcek'e de eleştirel görüşleri için teşekkür borçluyum; İngilizce anadili olmadığı halde Jan dilbilgisi hatalarımı da düzeltti. Linda Peters ve Isabel Teitler neyin anlaşılabilir ve ilginç olduğunu anlamama yardımcı oldu. Bu taslağı hazırlamama yardımcı olarak

bana gösterdikleri dostluk için çok teşekkür ediyorum. New York Üniversitesi'ndeki asistanlarım Sandra Fiorelli, Jessica Stangel ve daha sonra Joyce Ying, kaostan düzen yaratmama yardımcı oldular; bu hiç de azımsanmayacak bir başarı ve katkıları için onlara teşekkür ediyorum. Adriana Pericchi Dominguez çalışkan ve becerikli bir teyitçiydi.

Kitabın önemli bir bölümü Vanderbilt Üniversitesi'ndeki laboratuvarımda yapılan araştırmalara ve son 14 yılda NYU'da yapılan araştırmalara odaklanıyor. Vanderbilt'te Dr. Tim Cover, Dr. Murali Tummuru, Dr. Guillermo Pérez-Pérez, Dr. Richard Peek, Dr. John Atherton ve Dr. Ernst Kuipers önemli roller oynadılar. NYU'daki çalışmamız da başka öğretim üyelerini, lisansüstü ve tıp öğrencilerini, üniversite ve lise öğrencilerini ve misafir araştırmacıları kapsayan bir ekip işiydi. O kadar çok kişi önemli şekillerde yer aldı ki, hepsinin adlarını saymak zor. Ancak metinde vurgulanan çalışma için Dr. Guillermo Pérez-Pérez, Dr. Zhiheng Pei, Dr. Fritz Francois, Dr. Joan Reibman, Dr. Yu Chen, Dr. Zhan Gao, Dr. Ilseung Cho, Dr. Claudia Plottel, Dr. Alex Alekseyenko, Dr. Leo Trasande ve Dr. Jan Blustein –NYU'daki tüm fakülte üyesi arkadaşlar– kitapta belirtilen ve belirtilmeyen şekillerde katkıda bulundular. Laurie Cox, Shingo Yamanishi, Alexandra Livanos, Sabine Kienesberger ve Victoria Ruiz gibi, söz edilen deneylerde benimle birlikte çalışan seçkin lisansüstü öğrencilerim ve doktora sonrası elemanlarım oldu. Yael Nobel, tıp fakültesine başlamadan önce araştırma görevlisi olarak çalıştı, ancak çabalarında daha çok bir lisansüstü öğrencisi gibiydi. Diğer birçok öğrenci, doktora sonrası araştırmacısı ve meslektaş, ileride orijinal bilimsel yayınlarda ayrıntılı olarak açıklanacak olan, devam eden projeler üzerinde çalışıyor. Birlikte muhteşem bir paylaşım ve cömertlik kültürüyle harika bir laboratuvarımız oldu ve olmaya da devam ediyor.

Sandy Kasırgası bizi çok etkiledi. Elektriklerin kesilmesiyle, donduruculardaki çözülmeye başlayan numunelerimizi kurtarmak için çılgın bir telaş yaşadık; otuz yıllık bir araştırmanın ürünüydüler. Mevcut çalışmaların neredeyse tamamını kurtardık, ancak arşivlerimizin bir kısmını –onlarca yıl önce dünyanın dört bir yanındaki

köylerden ve hastalardan alınan örnekleri– yitirdik. Yeri doldurulamaz örneklerdi. On aydan fazla bir süre New York Gaziler Hastanesi'ndeki asıl laboratuvarımızın dışındaydık ve birbiri ardına sıkıntılar yaşadık. Yine de birbirlerine karşı nezaketleri, uyum sağlama yetenekleri ve "yapabilirim" zihniyetiyle laboratuvar üyelerinin en güzel saatleriydi bunlar ve fırtına ile sonrasındaki süreç, hayatta kitaplardan öğrenilemeyecek dersler sundu.

Son sekiz yılda, araştırmam İnsan Mikrobiyal Ekolojisi Diane Belfer Programı kapsamında büyük bir destek aldı. Diane çalışmalarımızın değerine baştan beri inananlardan biriydi. Fikirlerin henüz hayal olduğu zamanlarda başlayan coşkusu ve sarsılmaz desteği için ona çok teşekkür ediyorum. Ellison Tıp Vakfı'ndan da erken destek geldi. Daha yakın zamanlarda, Knapp Aile Vakfı ile Leslie ve Daniel Ziff Vakfı, keşiflerimizin başlıca sponsorları oldular. Çalışmamız ayrıca D'Agostino Vakfı, Hemmerdinger Vakfı, Fritz ve Adelaide Kaufman Vakfı, Margaret Q. Landenberger Araştırma Vakfı, Graham Ailesi Vakfı, James ve Patricia Cayne Vakfı tarafından ve ayrıca David Fox, Richard Sharfman, Michael Saperstein, Robert Spass, Joseph Curcio, Dr. Bernard Levine ile Regina Skyer, Edythe Heyman ve Lorraine DiPaolo tarafından desteklendi. Donna Marino çalışmalarımız için inanılmaz derecede etkili bir savunucu oldu. Hepsine çok minnettarım.

Bu kitapta anlatılan çalışmalarımız Ulusal Sağlık Enstitüleri, ABD Ordusu, Gazi İşleri Bakanlığı, Çocukluk Diyabeti Araştırma Vakfı, Howard Hughes Tıp Enstitüsü, Bill ve Melinda Gates Vakfı, Robert Wood Johnson Vakfı, Ellison Tıp Vakfı, Uluslararası Kansere Karşı Birlik, Dünya Sağlık Örgütü ve hükümetler tarafından sağlanan fonlarla desteklendi. Ayrıca Japonya, Hollanda, Kore, Birleşik Krallık, İsviçre, Finlandiya, İsveç, Fransa, İtalya, Türkiye ve Venezuela'daki üniversiteler, ziyaretçi akademisyenler için destek sağladı. NYU Langone Tıp Merkezi'nden ve Manhattan/NY Harbour Gazi İşleri Tıp Merkezi Bölümü'nden birçok farklı biçimde kurumsal destek geldi.

Büyük bir araştırma üniversitesi, ABD hükümeti, özel vakıflar, uluslararası destek ve hayırseverliğin böylesi bir birleşimi, araştırma

bana gösterdikleri dostluk için çok teşekkür ediyorum. New York Üniversitesi'ndeki asistanlarım Sandra Fiorelli, Jessica Stangel ve daha sonra Joyce Ying, kaostan düzen yaratmama yardımcı oldular; bu hiç de azımsanmayacak bir başarı ve katkıları için onlara teşekkür ediyorum. Adriana Pericchi Dominguez çalışkan ve becerikli bir teyitçiydi.

Kitabın önemli bir bölümü Vanderbilt Üniversitesi'ndeki laboratuvarımda yapılan araştırmalara ve son 14 yılda NYU'da yapılan araştırmalara odaklanıyor. Vanderbilt'te Dr. Tim Cover, Dr. Murali Tummuru, Dr. Guillermo Pérez-Pérez, Dr. Richard Peek, Dr. John Atherton ve Dr. Ernst Kuipers önemli roller oynadılar. NYU'daki çalışmamız da başka öğretim üyelerini, lisansüstü ve tıp öğrencilerini, üniversite ve lise öğrencilerini ve misafir araştırmacıları kapsayan bir ekip işiydi. O kadar çok kişi önemli şekillerde yer aldı ki, hepsinin adlarını saymak zor. Ancak metinde vurgulanan çalışma için Dr. Guillermo Pérez-Pérez, Dr. Zhiheng Pei, Dr. Fritz Francois, Dr. Joan Reibman, Dr. Yu Chen, Dr. Zhan Gao, Dr. Ilseung Cho, Dr. Claudia Plottel, Dr. Alex Alekseyenko, Dr. Leo Trasande ve Dr. Jan Blustein –NYU'daki tüm fakülte üyesi arkadaşlar– kitapta belirtilen ve belirtilmeyen şekillerde katkıda bulundular. Laurie Cox, Shingo Yamanishi, Alexandra Livanos, Sabine Kienesberger ve Victoria Ruiz gibi, söz edilen deneylerde benimle birlikte çalışan seçkin lisansüstü öğrencilerim ve doktora sonrası elemanlarım oldu. Yael Nobel, tıp fakültesine başlamadan önce araştırma görevlisi olarak çalıştı, ancak çabalarında daha çok bir lisansüstü öğrencisi gibiydi. Diğer birçok öğrenci, doktora sonrası araştırmacısı ve meslektaş, ileride orijinal bilimsel yayınlarda ayrıntılı olarak açıklanacak olan, devam eden projeler üzerinde çalışıyor. Birlikte muhteşem bir paylaşım ve cömertlik kültürüyle harika bir laboratuvarımız oldu ve olmaya da devam ediyor.

Sandy Kasırgası bizi çok etkiledi. Elektriklerin kesilmesiyle, donduruculardaki çözülmeye başlayan numunelerimizi kurtarmak için çılgın bir telaş yaşadık; otuz yıllık bir araştırmanın ürünüydüler. Mevcut çalışmaların neredeyse tamamını kurtardık, ancak arşivlerimizin bir kısmını –onlarca yıl önce dünyanın dört bir yanındaki

köylerden ve hastalardan alınan örnekleri– yitirdik. Yeri doldurulamaz örneklerdi. On aydan fazla bir süre New York Gaziler Hastanesi'ndeki asıl laboratuvarımızın dışındaydık ve birbiri ardına sıkıntılar yaşadık. Yine de birbirlerine karşı nezaketleri, uyum sağlama yetenekleri ve "yapabilirim" zihniyetiyle laboratuvar üyelerinin en güzel saatleriydi bunlar ve fırtına ile sonrasındaki süreç, hayatta kitaplardan öğrenilemeyecek dersler sundu.

Son sekiz yılda, araştırmam İnsan Mikrobiyal Ekolojisi Diane Belfer Programı kapsamında büyük bir destek aldı. Diane çalışmalarımızın değerine baştan beri inananlardan biriydi. Fikirlerin henüz hayal olduğu zamanlarda başlayan coşkusu ve sarsılmaz desteği için ona çok teşekkür ediyorum. Ellison Tıp Vakfı'ndan da erken destek geldi. Daha yakın zamanlarda, Knapp Aile Vakfı ile Leslie ve Daniel Ziff Vakfı, keşiflerimizin başlıca sponsorları oldular. Çalışmamız ayrıca D'Agostino Vakfı, Hemmerdinger Vakfı, Fritz ve Adelaide Kaufman Vakfı, Margaret Q. Landenberger Araştırma Vakfı, Graham Ailesi Vakfı, James ve Patricia Cayne Vakfı tarafından ve ayrıca David Fox, Richard Sharfman, Michael Saperstein, Robert Spass, Joseph Curcio, Dr. Bernard Levine ile Regina Skyer, Edythe Heyman ve Lorraine DiPaolo tarafından desteklendi. Donna Marino çalışmalarımız için inanılmaz derecede etkili bir savunucu oldu. Hepsine çok minnettarım.

Bu kitapta anlatılan çalışmalarımız Ulusal Sağlık Enstitüleri, ABD Ordusu, Gazi İşleri Bakanlığı, Çocukluk Diyabeti Araştırma Vakfı, Howard Hughes Tıp Enstitüsü, Bill ve Melinda Gates Vakfı, Robert Wood Johnson Vakfı, Ellison Tıp Vakfı, Uluslararası Kansere Karşı Birlik, Dünya Sağlık Örgütü ve hükümetler tarafından sağlanan fonlarla desteklendi. Ayrıca Japonya, Hollanda, Kore, Birleşik Krallık, İsviçre, Finlandiya, İsveç, Fransa, İtalya, Türkiye ve Venezuela'daki üniversiteler, ziyaretçi akademisyenler için destek sağladı. NYU Langone Tıp Merkezi'nden ve Manhattan/NY Harbour Gazi İşleri Tıp Merkezi Bölümü'nden birçok farklı biçimde kurumsal destek geldi.

Büyük bir araştırma üniversitesi, ABD hükümeti, özel vakıflar, uluslararası destek ve hayırseverliğin böylesi bir birleşimi, araştırma

programının sağ kalması ve nihayetinde meyve vermesi için gereklidir.

Son olarak, eşim ve araştırma ortağım Dr. Maria Gloria Domínguez Bello bana içgörü, eleştirellik, macera duygusu ve sevgiyle yardımcı oldu. Ortak alanımıza yaptığı birçok katkıdan birkaçını kitapta vurgulayabildiğime memnunum. Çocuklarım Daniel, Genia ve Simone'un sevgileri ve destekleri hiç eksik olmadı.

Uzun süren çoğu projede olduğu gibi, çorbada birçok kişinin tuzu ve büyük katkısı var. Harikulade yardımları ve dostlukları için her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

1
Çağımızın Salgınları

HALALARIMDAN ikisiyle hiç tanışmadım. Geçen yüzyılın başında doğdukları küçük kasabada, ikinci doğum günlerini görememişler. Ateşlenmişler; başka neleri olduğunu bilemiyorum. Durum o kadar kötüymüş ki, büyükbabam ölüm meleğini kandırmak için ibadethaneye gidip kızlarının adını değiştirmiş. Bunu kızların ikisi için de yapmış. Hiçbir işe yaramamış.

1850 yılında ABD'de doğan her dört bebekten biri, ilk doğum gününden önce ölüyordu. İnsanların kötü kokulu, akan suyu olmayan, karanlık ve kirli odalara sıkıştıkları kalabalık kentlerde, ölümcül salgınlar hızla yayılıyordu. Kolera, zatürre, kızıl, difteri, boğmaca, verem ve çiçek hastalığı alışıldık dertlerdendi.

Günümüzde ise ABD'de bir yaşından önce vefat sayısı öngörüsü, her bin bebek için sadece altı bebek; dikkat çekici bir iyiye gidiş bu. Son 150 yıldır, ulusumuz ve gelişmiş dünyadaki diğer ülkeler giderek daha sağlıklı oluyor.[1] Bunu gelişen sağlık önlemlerine, fare kontrolüne, temiz içme suyuna, pastörize süte, çocukluk dönemi aşılarına, anesteziyi de kapsayan modern tıp yöntemlerine ve elbette 1940'lardan beri kullanımda olan antibiyotiklere bağlayabiliriz.

Günümüz dünyasında çocuklar, D vitamini eksikliği nedeniyle şekil bozukluğu oluşan kemikler ya da enfeksiyonlardan kaynaklanan "bulutlu" sinüsler* olmadan büyüyor. Doğum yapan kadınların neredeyse hepsi sağ kalıyor. Seksen yaşındakiler eskiden evlerinden

* Röntgen filminde sinüslerde bulut benzeri koyu renk görünmesi sinüzite işarettir. –*ç.n.*

pek çıkmazken, şimdi tenis oynuyor; çoğu zaman metal bir kalça eklemi yardımıyla.

Yine de son yıllarda, şu son birkaç onyıllık zaman diliminde, tüm bu tıbbi ilerlemelerin ortasında bir şeyler feci şekilde ters gitti. Pek çok farklı biçimde daha sağlıksız oluyor gibi görünüyoruz. Manşetleri her gün görebilirsiniz. Benim "çağımızın salgınları" adını verdiğim bir dizi esrarengiz derdimiz var: obezite, çocukluk diyabeti, astım, saman nezlesi, gıda alerjileri, yemek borusu reflüsü ve kanseri, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, otizm, egzama. Büyük olasılıkla kendiniz veya ailenizden biri ya da tanıdığınız bir kişi bunların birinden muzdariptir. Nispeten hızlı ve sert vuran eski ölümcül salgınlardan farklı olarak bunlar, hastaların yaşam kalitesini onlarca yıl boyu düşürüp kötüleştiren kronik durumlar.

Bu salgınlar arasında en göze çarpanı olan obezite, kişinin boyu ile kilosu arasındaki ilişkiyi ifade eden vücut kitle indeksine (VKİ) göre tanımlanıyor. Sağlıklı kiloda olan kişilerin VKİ değeri 20 ile 25 arasında oluyor. 25 ile 30 arasındaki VKİ değeri kilo fazlası anlamına geliyor. 30'dan yüksek VKİ değeri olanların ise hepsi obez sayılıyor. Barack Obama, 23 civarında bir VKİ değerine sahip. Bir keresinde Beyaz Saray küvetine sıkışıp kalan William Howard Taft dışında, ABD başkanlarının çoğunun VKİ değeri 27'nin altındaydı. Taft'ınki ise 42 idi.

1990 yılında, Amerikalıların yaklaşık %12'si obezdi. 2010'a gelindiğinde, ulusal ortalama %30'un üzerine çıkmıştı. Havalimanına, markete veya alışveriş merkezine bir dahaki gidişinizde çevrenize bakın ve kendiniz görün. Obezite salgını sırf ABD'ye özgü değil; küresel bir sorun. 2008 yılı itibariyle, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 1,5 milyar yetişkin fazla kiloluydu; bunların arasından 200 milyondan fazla erkek ve yaklaşık 300 milyon kadın obez sınıfına giriyordu. Bu insanların çoğu, aşırı yemeyle değil de kıtlıkla daha çok ilişkilendirdiğimiz gelişmekte olan ülkelerde yaşıyordu.

Bu sayılar kaygılandırıcı ama asıl şok edici olan şu ki, insan vücudundaki yağın küresel çaptaki bu birikimi birkaç yüzyıllık bir süreçte değil, sadece yirmi yıl içinde hızını artırdı. Oysa bütün o fazla kilolar için sıklıkla suçlanan yağlı ve şekerli yiyecekler, bun-

dan çok daha uzun süredir yaygın durumda; en azından gelişmiş dünyada öyle. Ayrıca üçüncü dünya ülkelerindeki yeni aşırı kilolu insanlar kuşağı, bir anda Amerikan tarzı yağda kızartmalı beslenme biçimini benimsemiş de değil. Epidemiyolojik* araştırmalar yüksek kalori alımının, elbette yararlı bir şey olmasa da dünya genelindeki obezite salgınının dağılımını ya da gidişatını açıklamak için yeterli olmadığını gösteriyor.[2]

Öte yandan, diyabetin çocuklukta başlayan ve insülin enjeksiyonları gerektiren otoimmün biçimi (çocukluk diyabeti yani Tip 1 diyabet), endüstrileşmiş dünyada yaklaşık her yirmi yılda iki katına çıkıyor. Kayıtların titizlikle tutulduğu Finlandiya'da, 1950'den bu yana görülme sıklığı %550 yükseldi.[3] Bu artışın nedeni, Tip 1 diyabeti daha kolay saptıyor oluşumuz değil. İnsülinin 1920'lerdeki keşfinden önce hastalık ölümcüldü. Şimdilerde yeterli tedaviyle çoğu çocuk sağ kalıyor. Ama hastalığın kendisinde değişiklik yok; bizdeki bir şey değişti. Tip 1 diyabet ayrıca daha küçük çocuklarda görülmeye başladı. Eskiden ortalama tanı yaşı dokuz civarıydı. Şimdi altı civarı; hatta bazı çocuklar üç yaşında diyabetik duruma geliyor.

Kronik solunum yolları enfeksiyonu olan astımın son zamanlardaki artışı da benzer biçimde kaygı veriyor. 2009'da her 12 kişiden birinde astım vardı (25 milyon kişi yani ABD nüfusunun %8'i civarında); o tarihten on yıl öncesinde ise 14 kişiden birinde görülüyordu. Amerikalı çocukların %10'unda hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste baskı hissi ve öksürük var; siyahi çocuklardaki durum en kötüsü: Altıda biri hasta. Bu oran 2001 yılından 2009'a kadar %50 arttı. Ama astımdaki artış hiçbir etnik kökeni kayırmıyor; farklı gruplarda başlangıçtaki oranlar değişik olsa da hepsinde artış yaşanıyor.

Astım çoğu zaman ortamdaki bir şey tarafından tetiklenir; sigara dumanı, küf, hava kirliliği, hamamböceği kaynaklı kalıntılar, soğuk algınlığı ve grip gibi. Astım atağı başlar başlamaz hastaların nefes alması güçleşir ve hemen ilaç almazlarsa hastanelik olurlar. En iyi bakım verilse bile ölebilirler; iş arkadaşım olan bir hekimin oğlunun

* Epidemiyoloji bir toplumdaki sağlık ve hastalık durumlarının dağılımını, örüntülerini ve risk faktörlerini inceleyip analiz eden bilim dalıdır. –*y.n.*

başına geldiği gibi. Hiçbir ekonomik ya da sosyal sınıf kayırılmış değildir.

Gıda alerjileri de çok yaygın. Bir kuşak önce yerfıstığı alerjileri çok enderdi. Şimdiyse hangi anaokuluna gitseniz, duvarlara "kabuklu yemişsiz bölge" uyarıları yapıştırılmış olduğunu görürsünüz.* Giderek daha fazla çocuk, gıdalardaki proteinlere verilen bağışıklık yanıtlarının neden olduğu sorunlarla cebelleşiyor. Sadece kabuklu yemişlerdekine değil, sütteki, yumurtadaki, soyadaki, balıktaki, meyvelerdeki veya aklınıza gelebilecek herhangi başka bir şeydeki proteine alerjik olan pek çok çocuk var. Buğday unundaki ana protein glutene karşı bir alerji olan çölyak hastalığı hızla yayılıyor. Çocukların %10'u ise saman nezlesinden muzdarip. Kronik bir deri iltihabı olan egzama da ABD'de çocukların %15'inden fazlasını ve yetişkinlerin %2 kadarını etkiliyor. Endüstrileşmiş uluslarda, egzamalı çocukların sayısı son otuz yılda üç katına çıktı.

Bu rahatsızlıklar, çocuklarımızın daha önce hiç görülmemiş düzeylerde bağışıklık işlev bozuklukları yaşadığına işaret ediyor; yanı sıra çağımızın çok sözü edilen ve tartışılan salgınlarından biri olan otizm var ki o da laboratuvarımın ilgi alanına giriyor. Yetişkinler de çağımızın salgınlarından payına düşeni alıyor. Crohn hastalığı ve ülseratif koliti de kapsayan iltihabi bağırsak hastalığının görülme sıklığı nereye baksak artıyor.

Ben tıpta okurken, mide yanmasına neden olan yemek borusu reflüsü enderdi; ama şu son kırk yılda patlama yaptı. Bu rahatsızlığın neden olduğu kanser yani yemek borusu adenokarsinomu ise ABD'de ve izinin sürüldüğü tüm diğer yerlerde en hızlı artan kanser olup, beyaz erkekler için özellikle ağır bir sorun.

Niçin bu illetlerin hepsi, gelişmiş dünyada eşzamanlı olarak hızla artıyor ve gelişmekte olan dünyaya da Batılılaştıkça yayılıyor? Artışlarındaki bu benzerlik tesadüften ibaret olabilir mi? Eğer on tane böyle salgın varsa, on tane de ayrı sebep mi var? Bu olası görünmüyor.

* İnsanların o bölgelere kabuklu yemiş sokmaması için. *–y.n.*

Yoksa birbirine paralel tüm bu artışları körükleyen bir esas neden mevcut olabilir mi? Tek bir nedeni kavramak daha kolay; daha basit, daha parsimonik.* Peki ama tüm başka nedenler arasından sıyrılan hangi tek neden astımı, obeziteyi, yemek borusu reflüsünü, çocukluk diyabetini ve belirli gıda alerjilerini kapsayacak kadar büyük olabilir? Yüksek kalori alımı obeziteyi açıklayabilir ama astımı açıklayamaz; astımlı çocukların çoğu zayıftır. Hava kirliliği de astımı açıklayabilir ama gıda alerjilerini açıklayamaz.

Rahatsızlıkların her birini açıklamak için ortaya atılan çok sayıda kuram var: Uykusuzluk şişmanlatır; aşılar otizme yol açar; genetik mühendislik ürünü buğday türleri insan bağırsağını zehirler ve daha başkaları.

Hijyen hipotezi denen açıklama, çocukluk dönemi hastalıklarındaki artış için yapılan en popüler açıklama oldu. Fikir şu: Çağımızın salgınları çıktı çünkü dünyamızı fazlasıyla temiz duruma getirdik. Sonuç olarak çocuklarımızın bağışıklık sistemleri uyuşuklaşıp, yanlış alarmlara ve kendi kalesine gol atmaya eğilimli oldu. Şimdilerde çok sayıda ebeveyn, çocuklarının bağışıklık sistemlerini geliştirmek adına, onları evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanlarıyla bir araya getiriyor; ahırlara götürüyor ve dahası toprak yemelerine izin veriyor.

Ben aynı görüşte değilim. Bana göre, böylesi etkiler sağlığımızla büyük ölçüde alakasız. Toprakta bulunan mikroplar toprağa göre evrildi; bize göre değil. Evcil hayvanlarımızdaki ve çiftlik hayvanlarındaki mikroplar da insan evriminde köklü bir geçmişe sahip değil. Hijyen hipotezi, size göstereceğim üzere, yanlış yorumlanıyor.

Aslında bedenlerimizin içinde ve üzerinde yaşamlarını sürdüren mikroorganizmalara yani topluca mikrobiyom olarak bilinen, birbirleriyle rekabet ve işbirliği içinde olan devasa mikrop topluluklarına yakından bakmamız gerek. Ekolojide biyom terimi cangıl, orman veya mercan resifi gibi bir bölgedeki bitki ve hayvan kümelerini ifade eder. Muazzam çeşitlilikteki irili ufaklı türler etkileşerek, birbirlerini karşılıklı olarak destekleyen karmaşık ağlar oluştururlar.

* Parsimoni yani tutumluluk ilkesi, bilimsel ve felsefi araştırmalarda eldeki olasılıklardan en az karmaşık olana öncelik tanınması düşüncesidir. –*ç.n.*

Kilit türlerden biri yitirilir veya soyu tükenirse ekolojinin başı dertte demektir. Çökmesi bile olasıdır.

Her birimiz, çok uzun zamandır türümüzle birlikte evrilmekte olan mikropların böylesi çeşitlilikteki bir ekolojisine evsahipliği yapıyoruz. Ağızda, bağırsakta, geniz yollarında, kulak kanalında ve deri üzerinde yaşıyorlar. Kadınlarda vajinayı kaplıyorlar. Mikrobiyomu oluşturan mikroplar genellikle ömrün başlarında ediniliyor; şaşırtıcı bir şekilde, üç yaşına gelindiğinde, çocuklardaki popülasyonlar yetişkinlerdekini anımsatıyor.[4] Hepsi birlikte bağışıklığımızda ve hastalıkları yenme becerimizde kritik bir rol oynuyorlar. Kısacası bizi sağlıklı tutan, mikrobiyomumuz. Fakat bu mikrobiyomun bazı bileşenlerini yitiriyoruz.

Bu felaketin nedenleri her yanımızı sarmış durumda; insanlarda ve hayvanlarda antibiyotiklerin aşırı kullanımı, sezaryen doğumlar, temizleyicilerin ve antiseptiklerin yaygın kullanımı bunlardan sadece birkaçı. Antibiyotik direnci çok büyük bir sorun: Verem gibi eski öldürücü hastalıklar giderek dirençlenip sahalara geri dönüyor; hastanede potansiyel bir tehlike yaratan, çok sayıda antibiyotiğe dirençli bir sindirim kanalı bakterisi olan *Clostridium difficile (C. diff)* ya da her yerden kapılabilen ve yaygınlaşan bir patojen olan, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi illetler insanları etkiliyor. Antibiyotik kullanımının seçilim baskısı belli ki bunların artmasına yol açıyor.

Ama bu dirençli patojenler ne kadar korkutucu olsa da, mikrobiyomumuzun çeşitliliğinde ortaya çıkan kayıplar çok daha tehlikeli. Bu kayıplar metabolizmamızı, bağışıklığımızı ve bilişsel yetimizi etkileyerek bedensel gelişimin kendisini değiştiriyor.

Ben bu sürece "kaybolan mikrobiyota" adını verdim.[5] Dilinize hemen oturmayan tuhaf bir terim, ama ben yerinde olduğunu düşünüyorum. Çok sayıda nedenden dolayı kadim mikroplarımızı yitiriyoruz. Bu sıkıntı, bu kitabın ana konusunu oluşturuyor. Bedenlerimizin üzerindeki ve içindeki mikrop çeşitliliğinde oluşan yitim çok pahalıya patlıyor. Gelecekte daha da kötü olacağını öngörüyorum. İçten yanmalı motorun, atomun parçalanmasının ve tarım ilaçlarının hepsinin beklenmedik etkilerinin olması gibi, antibiyotiklerin ve di-

ğer tıbbi ya da yarı-tıbbi uygulamaların (örneğin dezenfektanların) aşırı kullanımının da olacak.

Eğer tutum değiştirmezsek, bundan daha da kötü bir senaryo karşımıza çıkacak. Donmuş bir arazinin üzerinde uğuldayan kar fırtınasını andıran bu kasvetli senaryoya "antibiyotik kışı" diyorum ben. Gelecekteki bebeklerin sonunun, zavallı halalarımınki gibi olmasını istemiyorum. İşte bu yüzden alarm zillerini çalıyorum.

Beni dost mikroplarımızın zor durumda olduğunu anlamaya götüren kişisel yolculuğum 9 Temmuz 1977'de başladı. Tarihi hatırlıyorum çünkü hayatımın araştırmasını resmen başlatan mikrobun adını ilk kez duyduğum gündü: *Campylobacter*. O zamanlar Denver'daki Colorado Üniversitesi Tıp Merkezi'nin enfeksiyon hastalıkları bölümünde taze bir akademisyendim.

O sabah, hastaneye birkaç gün önce gelmiş olan 33 yaşındaki bir hastayı görmem istenmişti. Ateşi yüksekti ve bilinci bulanıktı. Omurilik sıvısı incelendiğinde, ciddi bir sinir sistemi iltihabı olan menenjite yakalandığı netleşti. Doktorlar, nedenin bakteriyel bir enfeksiyon olup olmadığını ve eğer öyleyse ne tür bir bakteri olduğunu belirlemek için kan ve omurilik sıvısı örneklerini kültür laboratuvarına gönderdi. Test sonuçları henüz çıkmamıştı ama yine de hastayı antibiyotiğe başlattılar çünkü durumu bayağı kötü görünüyordu. Derhal yüksek dozda antibiyotik alması gerektiğini, değilse öleceğini düşünüyorlardı. Haklıydılar.

Test sonuçları *Campylobacter fetus* adında yavaş büyüyen bir bakteriyi açığa çıkardı, hastanedeki hiç kimsenin daha önce duymadığı bir organizma. Benim çağırılmamın nedeni buydu. Tam dokuz gündür işbaşında olan biri olarak, yanıtları bilmem bekleniyordu.

Campylobacter organizmaları sarmal biçimli bir bakteri cinsidir. Minik tirbuşonlara benzeyen helezonik biçimleri, mide-bağırsak kanalını kaplayan jelatinimsi mukusa nüfuz etmelerine yarar. Peki *fetus* gibi tuhaf bir tür adı neden? (Biyolojide, her organizma önce cinsinin adıyla [bu vakada *Campylobacter*], sonra da tür adıyla [bu vakada *fetus*] tanımlanır. Her cins çok sayıda türü ve alttürü kapsar. İnsanlar *Homo sapiens*'tir: cins *Homo*, tür *sapiens*.) Tıp literatürünü

karıştırdığımda, mikrobun bu garip ada sahip olma nedeninin, gebe koyun ve inekleri etkileyerek düşük yaptırması olduğunu keşfettim. İnsanlara nadiren bulaşıyordu. Hastamıza nasıl bulaştığı bir sırdı. Kentli bir adamdı; müzisyendi.

Organizmayı öğrenir öğrenmez uygun bir antibiyotik tedavisi tasarladık ve hasta birkaç haftada iyileşti. Bu sırada, bir klinik konferansında konuşmam planlanmıştı ve ben de *Campylobacter* hakkında konuşmaya karar verdim. Kimsenin hiç bilmediği ender bir enfeksiyon hakkında konuşmaktan daha iyi ne olabilirdi? Acemi çaylak olarak benim kendi bilgisizliğimin farkına varılmayacaktı.

Campylobacter fetus hakkında biraz daha okuyunca, çok geçmeden onun bir de kuzeni olduğunu öğrendim: *Campylobacter jejuni*. (Jejunum, incebağırsağın bir bölümüdür.) Bu konudaki kısıtlı literatür, *C. fetus* bulaşan insanlarda genellikle kan dolaşımı enfeksiyonları olurken, *C. jejuni* bulaşanların ishalli hastalıklara eğilimi olduğuna işaret ediyordu. Vücut üzerinde çok farklı etkileri olan, neredeyse birbirinin aynı iki organizmayla karşı karşıyaydık. *Campylobacter*'lerden biri bir açıdan ait olduğu yer olan bağırsaktan çıkamazken, ötekisi niçin bir ninja gibi kan dolaşımına kaçıyordu? Kafam buna takıldı.

Sonraki birkaç yıllık süreçte, akademiden Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne geçip, sonra akademiye (Colorado Üniversitesi ve Vanderbilt Üniversitesi'ne) geri dönerken "favori" bakterim olan *C. fetus* konusunda uzmanlaştım ve onun sihirbaz Houdini benzeri doğası hakkında bazı sırlar keşfettim.

Bu açıdan, *C. fetus* bakterilerin konaklarında kalmakta nasıl ısrarcı olabilecekleri konusunda bana temel dersler vererek, kaybolan mikrobiyom hipotezimin evriminin erken evrelerinde rol oynadı. Evet, bakteriler hastalığa neden olur ama, sonradan daha iyi kavrayabildiğim üzere, bağışıklık sistemimizden kaçmak için benzer araçlar kullanarak bizim içimizde yaşayan bakteriler de bulunur. Onlar genellikle bize zarar vermez; tersine bizi korurlar. Bakterilerin işlerini görmek için kullandıkları, milyonlarca yıllık deneme-yanılma sürecinden damıtılmış sayısız numarası olduğunu öğrendim; koşullara bağlı olarak bu numaralar konağa zarar verebilir ya da ya-

rar sağlayabilir. Bu konuyu derinlemesine ele alacağım.

C. fetus, özellikle dikkat çekmeden iş görmek konusunda yani mikroorganizmaların konak savunmasından kaçma çarelerini nasıl buldukları hakkında bana bir şeyler öğretti. *C. jejuni* dahil olmak üzere tüm bakterilerin %99,9'u kanda bulunan unsurlar tarafından öldürülürken, *C. fetus* bir çeşit "görünmezlik pelerini" takıp kan dolaşımına sızar.[6] Ama sızsa bile sağlıklı bir karaciğerin içindeki hücreler tarafından yakalanabilir. Öte yandan karaciğeri zarar görmüş birinde eğer kandan temizlenmezse (sonradan öğrendim ki, gördüğüm o hasta ağır alkolikmiş), menenjit ortaya çıkabilir.

1980'lerin başında ben *C. fetus* ve *C. jejuni* bakterileri üzerinde çalışırken, *Campylobacter*'in yeni bir akrabası, onca yerin içinden midede keşfedildi. "Midesel kampilobakter benzeri organizma"–kısaca MKBO– denen bu canlının (artık ona *Helicobacter pylori* diyoruz), Jekyll ve Hyde benzeri bir tarzda hem bize zarar verebilecek hem de bizi zarardan koruyabilecek pek çok numarası olduğu ortaya çıktı. Son 28 yıldır bu organizmanın peşindeyim çünkü çağımızın salgınlarının yapbozunu çözmeye yardım edebilecek elebaşının o olduğunu düşünüyor ve kanıtlamayı umuyorum.

Bu organizmayla ilk karşılaşmam Ekim 1983'te, Brüksel'deki İkinci Uluslararası *Campylobacter* Enfeksiyonları Çalıştayı'nda gerçekleşti; orada Avustralyalı genç bir doktor olan Barry Marshall ile tanıştım. MKBO'yu keşfetmişti ve onun gastrit ile ülsere neden olduğunu ileri sürüyordu. Kimse ona inanmadı. Ülsere stres ve aşırı mide asidinin neden olduğunu herkes "biliyordu". Ben de kuşkuluydum. Yeni bir bakteri keşfetmiş olduğunu görebiliyordum ama bana göre, ülserler hakkında o sırada elinde pek kanıt yoktu.

Sadece iki yıl sonra, başka biliminsanlarının gastrit ve ülser hastalığıyla mikrobun gerçekten de bir ilişkisi olduğunu doğrulamalarının ardından, MKBO'nun doğasının kavranmasına belki katkım olur diyerek kolları sıvadım. (Genetik analizler sonucunda *Campylobacter*'den ayrı bir cins olduğu anlaşılınca, 1989'da MKBO'nun adı *Helicobacter pylori* olarak değiştirildi.) Aralarındaki ilişki biraz aslanlar (*Panthera leo*) ile evcil kedilerinkine (*Felis catus*) benziyor:[7] Akraba olduklarına kuşku yok ama farklı cinslerde olacak ka-

dar uzak akrabalar. Laboratuvarım bu mikrop için bir kan testi geliştirdi ve eğer taşıyorsanız, vücudunuzun ona karşı doğal savunmaları olduğunu gösterdi.[8]

Marshall ve çalışma arkadaşı Robin Warren, üstün çabalarıyla *H. pylori*'nin antibiyotiklerle yok edilmesinin ülserleri iyileştirdiğini ortaya koyan klinik çalışmalar yürüttüler. Başkaları da onların gözlemlerini doğruladı ve kapsamını genişletti. Marshall ile Warren bu çalışmayla 2005 yılında Nobel Tıp Ödülü aldılar.

Bu sırada dört bir yandaki hekimler, mide rahatsızlığı olan herkesin reçetesine antibiyotik yazarak, *H. pylori*'ye karşı topyekûn savaşa girişmişti. En sonunda sloganları şu oldu: "Tek iyi *H. pylori*, ölü *H. pylori*'dir."[9] Ben de neredeyse on yıl boyunca bu kervana katılanlardan biri oldum.

Fakat 1990'ların ortalarına gelindiğinde fikrimi değiştirmeye başladım. Kanıtlar, *H. pylori*'nin normal bağırsak floramızın bir üyesi olduğuna ve sağlığımızda kritik rol oynadığına işaret etmeye başlamıştı.[10] *H. pylori*'nin biyolojisini ancak "gastrit kötüdür" dogmasına boşverince yeni baştan değerlendirebildim. Evet, *H. pylori* bazı yetişkinlere çok zarar verebilir ama sonradan anladık ki çocuklarımızın çoğuna çok yararlı da olabilir. Onu ortadan kaldırmak, yarardan çok zarara neden olabilir. Bu konudaki görüşümün nasıl ve neden değiştiğini 9, 10 ve 11. bölümlerde ayrıntılarıyla anlatacağım.

2000 yılında New York Üniversitesi'ne geçip, söz konusu kadim bakterinin midemizde işini nasıl gördüğünü ve bizim için nasıl sonuçlar doğurduğunu incelemek üzere bir laboratuvar kurdum. Sonraki 14 yıl boyunca, bu muhterem mikrobun yitirilmesinin şu anki salgınlara katkıda bulunuyor olabileceğine ilişkin giderek artan sayıda kanıt topladım. Sonunda *H. pylori* beni daha geniş çaplı bir konuya itti: insan mikrobiyomunun bütünü.

Bugünlerde laboratuvarım pek hareketli. Şu anda fare ve insanlarda, antibiyotiklerin yerleşik mikropları ve konaklarını nasıl etkilediğini incelediğimiz yirmiden fazla proje üzerinde çalışıyoruz. Tipik bir hayvan deneyinde, farelere antibiyotik katılmış içme suyu veriyoruz ve onları antibiyotik almayan farelerle karşılaştırıyoruz. Yaşamın en erken dönemlerinde başlıyoruz; hatta bazen doğumdan

hemen önce. Sonra fareleri büyümeye bırakıp, ne kadar şişmanladıklarını, karaciğerlerinin nasıl çalıştığını, bağırsaklarında bağışıklığın nasıl geliştiğini, kemiklerinin nasıl uzadığını ve hormonları ile beyinlerinin ne durumda olduğunu inceliyoruz.

Bize göre bu çalışma heyecan verici çünkü bu alanların her birinde, yaşamın erken dönemlerindeki antibiyotik alımı sonucu oluşan farkları görebiliyoruz. Anladık ki, yaşamın ilk yılları, bedenlerimizin savunmasız olduğu kilit bir dönem. Küçük çocukların gelişiminde kritik zaman aralıkları var ve deneylerimiz, gelişimin bu erken aşamasında yararlı bağırsak bakterilerini yitirmenin obeziteye yol açtığını gösteriyor; en azından farelerde böyle. Sosyal gelişim ve çölyak hastalığı üzerine araştırmalara yeni başlıyoruz. Fare incelemelerinden çıkan bulgularımızı insanlara nasıl uygulayabileceğimize ilişkin bolca fikrimiz var. Nihayetinde, dünyanın her yanındaki insanlarda görülen hasarı geri çevirmenin peşindeyiz; buna kaybolan mikropları yerine koymak için stratejiler geliştirmek de dahil. Tüm yaklaşımlarımızdaki kilit adım, çocuklarımızın aşırı antibiyotik kullanımını bir an önce azaltmak.

Hasta yatağında ateşler içinde titreyen o adamı görüşümden bu yana süren yaklaşık 37 yıllık yolculuk beni şuna ikna etti: Kendi kariyerimin en kritik aşamasında bulunuyorum. Enfeksiyon hastalıklarında uzmanlaşan bir doktor olarak çalıştığım ve bilimsel deneyler yürüterek geçirdiğim yıllar, bana çağımızın salgınlarına ilişkin önemli bakış açıları kazandırdı. İlk başladığım zamanlarda buraya varmayı beklemiyordum. Ama aktarmalı ulaşım gibi, çalışmalarım beni bilimsel tıbbi araştırma ovalarından, dağlarından ve okyanuslarından geçirdi. Bu çalışmalar, değişmekte olan modern yaşamımız hakkında yeni kavramlar ortaya çıkardı; şimdi bunları sizinle paylaşmak istiyorum. Günümüzün salgınları halalarımı etkileyenlerden farklı ama onlar da ölümcül olabiliyor.

2
Mikrobik Gezegenimiz

GEZEGENİMİZ yaklaşık 4,5 milyar yıl önce ilk oluştuğu sırada, yaşam barındırmayan erimiş kayadan bir küreydi. Oluşumundan bir milyar yıl sonra ise okyanuslar serbest yaşayan hücrelerle dolup taşıyordu. Her nasılsa, bilimin henüz aydınlatamadığı yollarla, o ilkel denizlerde yaşam doğdu. İlk yapıtaşlarının dış uzaydan yağan tozlar biçiminde buraya ulaştığını söyleyenler var; buna panspermiya hipotezi adı veriliyor. Bazıları da okyanus tabanındaki balçık birikintilerinde, sıcak hidrotermal bacalarda ya da kıyılarda patlayan dalgaların yarattığı köpüksü baloncuklarda, kendini eşleyen moleküllerin birleşip kaynaştığını ileri sürüyor. Her şeyin nasıl başladığı konusunda hâlâ bir açıklamaya sahip değiliz.

Bununla birlikte, yaşamın nasıl işlediğine, basit kuralların nasıl karmaşıklık doğurduğuna ve gezegenimizdeki çeşitliliğin nasıl zenginleştiğine ilişkin oldukça yalın birkaç fikrimiz var. Biyolojinin – yaşamın işleyiş mekanizmasının– tümü, ilk olarak o okyanuslarda şekillenmiş kalıcı ilkeler olan evrim, rekabet ve işbirliğine dayanıyor.

Çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük yaşam formlarının bütünüyle hâkimiyet kurduğu mikrobik bir gezegende yaşıyoruz. Yaklaşık 3 milyar yıl boyunca, yeryüzünde bakterilerden başka canlı yoktu. Karadaki, havadaki ve sudaki her köşeye yerleşerek, biyosferi yaratan kimyasal tepkimeleri tetiklediler ve çokhücreli yaşamın evrimine olanak tanıyacak koşulları hazırladılar. Soluduğumuz ok-

sijeni, ektiğimiz toprakları, okyanusları ayakta tutan besin zincirlerini ürettiler. Yavaşça, kararlı bir şekilde, deneme-yanılma yöntemiyle, uzak geçmişten bu yana yeryüzündeki yaşamın tümünü bugün bile hâlâ ayakta tutan karmaşık ve sağlam geribildirim sistemleri icat ettiler.

Mikrop etkinliklerinin inorganik maddeyi yaşamın malzemesine dönüştürdüğü milyarlarca yılı ifade eden "derin zaman" kavramını idrak etmek insan zihni için kolay değil. Milyarlarca yıllık süreçte kıtaların nasıl oluştuğuna, sürüklendiğine, kırılıp ayrıldığına, birbirlerine çarptığına, sıradağların nasıl oluşup rüzgâr ve yağmurla aşındığına ilişkin bilgimizden yani yerbilimden doğan bir kavram bu. Üstelik bakteriler, şimdiki kıtaların ataları olan, yarım milyar yıl kadar öncesinin dev süper-kıtaları Lavrasya ve Gondwana'dan bile çok daha önce mevcuttu.

John McPhee, beş kitaptan oluşan *Annals of the Former World* (Geçmiş Dünyanın Tarihsel Olayları) başlıklı eserinde yer alan *Basin and Range* (Ova ve Dağ) adlı klasik kitabında, bu engin kronolojideki yerimizi harika bir analojiyle ifade eder: "Yeryüzünün geçmişini, İngiliz ölçü birimi yardanın eski uzunluğu olarak düşünün: kralın burnu ile ileri uzattığı elinin ucu arasındaki mesafe. Ortaparmağının ucundaki bir tırnak törpüsünün tek hareketi insanlık tarihini siler."[1]

Bir diğer karşılaştırma da şöyle yapılabilir: Eğer yeryüzündeki yaşamın 3,7 milyar yıllık süreci, 24 saatlik tek bir gün olsaydı, hominid atalarımız günün bitimine 47 ila 96 saniye kala ortaya çıkmış olurdu. Türümüz *Homo sapiens* ise gün bitmeden 2 saniye önce belirirdi.

Ama mikrobik dünyamızın enginliğini kavramayı sağlayan, akıllara durgunluk verici bir kıyaslama daha var. Mikroplar, kaideyi bozmaktan ziyade pekiştiren birkaç istisna dışında, çıplak gözle görülemez.[2] Milyonlarcası bir toplu iğnenin başına sığabilir. Yine de eğer onların hepsini toplayacak olsaydınız, bütün farelerin, balinaların, insanların, kuşların, böceklerin ve solucanların –yani yeryüzünde bildiğimiz tüm hayvanların– toplamını sayıca geçmekle kalmayıp, ağırlık bakımından da geçerlerdi. Bunu bir anlığına düşünün.

Göze görünmeyen mikroplar, yeryüzünün biyokütlesinin büyük bir bölümünü oluşturuyor; memelilerden, sürüngenlerden ve denizlerdeki bütün balıklardan ağır çekiyorlar.

Mikroplar olmadan, biz ne beslenebiliriz ne de soluyabiliriz. Biz olmadan, mikropların hemen hepsi gayet iyi yaşayabilir.

Mikrop terimi birkaç farklı tip organizmayı ifade eder. Bu kitapta ben çoğunlukla bakteri üst-âleminden* söz edeceğim; prokaryot olarak da adlandırılan bu tekhücreli organizmaların çekirdekleri yoktur. Fakat bu onların ilkel oldukları anlamına gelmez. Bakteriyel hücreler eksiksiz, kendi kendine yeten varlıklardır: Solunum yapabilirler, hareket edebilirler, beslenebilirler, atık boşaltımı yapabilirler, düşmanlarına karşı savunma yapabilirler ve daha önemlisi üreyebilirler. Çok çeşitli biçim ve büyüklükte olanları vardır. Kimileri topa, havuca, bumeranga, virgüle, yılana, tuğlaya, hatta tripoda benzer. Hepsi de bu dünyada yaşamlarını sürdürüş biçimlerine özgü uyumlanmalara sahiptir; vücutlarımızın üzerinde ve içinde yaşayanlar da, sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alacağım üzere, buna dahildir. Firar edecek olurlarsa, başımız dertte demektir.

Arkeler olarak bilinen diğer bir mikrop üst-âlemi, ilk bakışta bakterileri andırır; ancak adlarından da anlaşılacağı gibi,** yaşam ağacının çok eski, çok uzun bir dalını oluşturan, genetiği ve biyokimyası farklı olan, ayrı bir evrimsel geçmişe sahip varlıklardır bunlar. Başlangıçta sıcak kaplıcalar ve tuz gölleri gibi uçdeğerli (ekstrem) ortamlarda bulunan arkeler, günümüzde insan bağırsağı ve göbek deliği de dahil olmak üzere pek çok nişte*** bulunabilir.

Mikrobik hayatın üçüncü dalı ise ökaryotlardan oluşur. Bu daldakiler, çekirdeği ve başka organelleri olan tekil hücreler olup, daha karmaşık çokhücreli yaşam formlarına yapıtaşı olurlar. Son 600 milyon yılda ökaryotlardan böcekler, balıklar, bitkiler, iki-yaşayışlılar (amfibiler), sürüngenler, kuşlar, memeliler, yani karıncalardan kı-

* *İng. domain*, canlıların sınıflandırılmasında en üstte yer alan (yani en kapsamlı) kategori ("süper-âlem" veya "alan" da denir). *–y.n.*

** Yunanca *arkhaios* sözcüğü "kadim" anlamına gelir. *–ç.n.*

*** "Niş" terimi, bir canlı grubunun ekolojik mevkisini yani ekolojideki yerini ve görevini belirtir. *–ç.n.*

zılağaçlara kadar çevrenizde görebildiğiniz tüm "büyük" yaşam formları doğdu. Ancak küf mantarları, ilkel algler, bazı amipler ve cıvık mantarlar da dahil olmak üzere kimi ilkel ökaryotlar, mikroplarla aynı sınıfta değerlendiriliyor.

Başka bir ölçeklendirme yapalım. Soyağaçlarını bilirsiniz; atalarınız kuşak kuşak dizilir. Önce büyük-büyük-ebeveynler, sonra büyük-ebeveynler diye gider ve sayılar her kuşakta artar. Şimdi yeryüzündeki tüm canlıları kapsayan soyağacını düşünün. O kadar çok yaşam formu var ki, her yöne uzayan dallarla ağaçtan çok çalıya benzeyen bir yapıdır bu. Bir anlığına, bunu yuvarlak bir çalı olarak gözünüzde canlandırın. İlk kuşak yani köken merkezde olsun ve dallar dışarı doğru uzasın. Bu yuvarlak çalıda biz insanları saat 8:00 noktasına yerleştirelim.

Şimdi soruyorum: Tarlalarda yetişen bir yaşam formu olan mısır, bu çalının neresinde olabilir? Normal olarak mısıra pek yakın bir yerde bulunacağımızı sanmayız; sonuçta o yeşil bir bitki. Acaba çalının öte yanında olabilir mi? Hayır, mısır 8:01 civarındadır. Peki insan ile mısır bu kadar yakınsa, o zaman canlılık çalısının geri kalanını kimler işgal ediyor? Yanıt: Çoğunlukla bakteriler. Örneğin sık rastlanan iki bakteri olan *E. coli* ile *Clostridium* arasındaki uzaklık, mısır ile bizim aramızdaki mesafeden çok daha fazladır.[3] İnsanlık, dev bir bakteri dünyasında küçücük bir noktadır. Bu fikre alışmamız gerek.

Sonra bir de virüsler var. Virüsler tam anlamıyla canlı değildir; canlı hücreleri işgal edip ele geçirerek yayılırlar. Grip, nezle, uçuk ve AIDS'e yol açan virüsler insanların sorunları olarak görülür. Ama dünyadaki virüslerin çoğu bizimle bütünüyle ilgisizdir; onların hedefi bizimki gibi hayvan hücreleri değil bakteri hücreleridir. Okyanuslardaki sayısız bakterinin sırtından geçinen virüs parçacıklarının miktarı akıl almayacak kadar çoktur; evrendeki yıldızlardan çok bile olabilir. Virüsler ile mikroplar arasındaki mücadelenin sürdüğü milyarlarca yılda, iki tarafta da ötekini yenmeye yarayacak silahlar evrilmiştir. Bu bana *Mad* dergisindeki klasik *Spy vs. Spy* karikatür dizisini* anımsatıyor. Öyle ki insanlarda bakteriyel hastalıklar için kullanılması olası bir tedavi, fajların –bakterileri öldüren virüsle-

rin– işe koşulmasını içerir; bu fikri kitabın sonlarına doğru ele alacağım.

Dünyamızda yaşayan ve onu şekillendiren birçok farklı çeşit mikrop olsa da, benim buradaki asıl odak noktam bakteriler ve onları ayrım gözetmeden güçlü ilaçlarla öldürdüğümüzde olanlar. Büyük sıkıntıya yol açan pek çok ökaryot olmasına karşın (örneğin sıtmanın başlıca sorumlularından biri olan *Plasmodium falciparum* gibi), onların neden olduğu sorunların yapısı daha farklı. Ayrıca çok zararlı virüsler –mesela AIDS'e yol açan HIV– var ama onlar antibiyotiklerden etkilenmediğinden konumuza dahil değil.

Mikroplar her yere yuvalanır. Okyanusta yaşayanların sayısını hayal etmek güç olsa da, bazı yaklaşık tahminler onların çokluğuna ilişkin fikir verebilir. En az 20 milyon çeşit deniz mikrobu (bir milyara kadar çıkabilir), okyanusun biyokütlesinin %50 ila %90'ını oluşturuyor. Deniz yüzeyi ile deniz tabanı arası mesafe anlamına gelen su sütunundaki mikrobik hücrelerin sayısı bir nonilyondan (10^{30} yani 1000 x 1 milyar x 1 milyar x 1 milyar adetten) fazla; toplam ağırlıkları ise 240 milyar adet Afrika filinin ağırlığına eşit.[4]

Dünyanın çeşitli yerlerindeki 1200'ün üzerinde bölgeden deniz mikrobu örnekleri toplayan onlarca yıllık bir proje olan Uluslararası Deniz Mikropları Sayımı, sanılandan yüz kat daha çok mikrop familyası olabileceği tahmininde bulunuyor. Biliminsanları baktıkları her yerde, sayı ve etkinlik bakımından baskın bazı türlerin olduğunu gördüler. Ama şaşırtıcı olan şu ki, on bin bireyden (bakteriler için çok ufak bir sayı) daha az temsilcisi olan pek çok tür de buldular; hatta aralarında türünün tek örneği olanlar da var. Okyanuslardaki bir sürü ender rastlanan bakterinin, ortam koşulları kendilerinden yana olduğu anda çoğalıp baskınlaşmaya hazır halde beklemede olduğu kanısına vardılar. Aynısı vücudumuzda yaşayan mikroplar için

* Bu çizgi dizide, birbirlerini yenmek için sürekli yeni yollar bulan iki karakter başroldedir. *–ç.n.*

de geçerli. Az sayıda bakterinin uzun süreler boyu pusuya yatıp sonra bir anda sayıca artması, mikrobik yaşamın önemli özelliklerinden biridir.

Çok sayıda deniz mikrobu ekstremofil* diye adlandırılan canlılardır. Sülfür, metan ve hidrojen zengini kaynar suyun mantodan** yükselip buz gibi suyla karşılaşarak, koni benzeri yapılar oluşturduğu hidrotermal bacalarda yaşarlar. Asit ve ağır kimyasalların cehennem gibi bir karışımıdır bu; fakat aynı zamanda, oksijen ve güneş ışığı olmadan yaşamlarını sürdüren zengin bakteri toplulukları barındırır. Wyoming'de bulunan Yellowstone Ulusal Parkı'ndaki aşırı sıcak havuzlar ile gayzerlerde ve Karayip adalarından Trinidad'daki fokurdayan katran gölünde de aynı durumu görüyoruz. Ayrıca Antarktika'nın devasa buzullarında ve Arktik Okyanusu'nun donmuş derinliklerinde de bakteriler yaşıyor.

Deniz tabanının karanlığındaki volkanik kayalardan oluşan okyanusal kabuk, dünya yüzeyinin %60'ını kaplar ve gezegendeki belki de en büyük mikrop popülasyonlarını barındırır. Orada yaşayan mikroplar, su ile kaya arasındaki kimyasal tepkimelerden çıkan enerjiyle yaşar.

Bir süre önce, açık okyanuslarda yüzen plastik parçalarını yiyen bakteriler keşfedildi. Her ne kadar yavaş bir süreç olsa da, bu "plastiküre"nin daha sağlıklı bir biyoküreye (biyosfere) dönüşmesine katkıda bulunan en az bin farklı tür var. Okyanusa plastik atmaktan başka, bu bakterileri uyarıcı hiçbir şey yapmadık. Öylece yüzen sayısız çeşit arasından kimilerinin yolu plastiğe düştü ve onu iyi bir besin kaynağı olarak görenler sayıca arttı; doğal (plastik) seçilim işbaşında.[5]

Yeryüzündeki en derin yer olan Mariana Çukuru'nda, onu çevreleyen taban düzlüğünün çökeltilerinde bulunan bakterilerden on kat fazlasını barındıran aktif bir mikrop topluluğu olduğu bir süre önce keşfedildi. Ayrıca Güney Amerika'nın batı kıyısındaki deniz tabanında, hidrojen sülfür ile beslenen devasa –Yunanistan büyük-

* Uç koşullarda rahatça yaşayabilen organizmalar. –*ç.n.*

** Manto katmanı, yerkabuğu ile dünyanın çekirdeği arasında bulunur. –*ç.n.*

lüğünde– mikrop örtüleri yaşıyor.

Bol miktarda mikrop, rüzgârlar ve kasırgalarla yükselip yaşamını göğün üst katmanlarında sürdürür. Sirüs bulutlarının oluşumuna ve kar yağması için buz parçacıklarının çekirdeklenmesine katkıda bulunurlar. Besinleri geri dönüştürmenin ve kirleticileri ayrıştırmanın yanı sıra havayı ve iklimi de etkilerler.

Yerde ise mikroplar, en değerli kaynaklarımızdan biri olan topraktan sorumludur. Dünyanın çeşitli yerlerinde toprak bakterilerini örnekleme projeleri başlatılmış durumda ve bazı uzmanlar bunu, evrenin bilinmeyen alanlarının yapısını anlama çabasına benzeterek, yeryüzünün karanlık maddesinin araştırılması olarak adlandırıyor.

Gezegenimizi yaşanabilir yapanın mikroplar olduğunu biliyoruz. Ölenleri ayrıştırıyorlar ki bu oldukça yararlı bir hizmet. Ayrıca havaküredeki (atmosferdeki) tepkimeye girmeyen azotu, canlı hücrelerin kullanabileceği azot biçimine dönüştürüyor yani "bağlıyorlar" (azot bağlanması); bu da tüm bitki ve hayvanların işine yarıyor. Meksika Körfezi'ndeki *Deepwater Horizon* petrol sızıntısından* sonra bakteriler kirliliğin çoğunu yiyip bitirdi, çünkü havadan alabildikleri azot ile petroldeki besinleri birleştirerek kendilerine eksiksiz bir yemek hazırlama yetisine sahiptiler.

Mikroplar kayalarda da yaşar. Örneğin Güney Afrika'daki Mponeng altın madeninde, bakteriler radyoaktif bozunumun yardımıyla yaşıyor. Uranyum su moleküllerini parçalayıp serbest hidrojen salıyor; bakteriler de onu sülfat iyonlarıyla birleştirip akşam yemeklerini hazırlıyor. Hatta altın madenciliği bile yapıyorlar. *Delftia acidovorans* bakterisi için sudaki altın iyonları zehirli olduğundan, bu bakteriler özel bir protein kullanarak altın iyonlarını metalin tepkimeye girmeyip çökelen bir biçimine dönüştürüyor ve böylece altın minerali katmanlar halinde birikiyor. Bundan başka, dünyanın belki de en dayanıklı bakterisi olan *Deinococcus radiodurans* ise radyoaktif atıklarla besleniyor.

* *Deepwater Horizon* sondaj platformunda 20 Nisan 2010'da bir patlama oldu; platform 22 Nisan'da suya gömüldü. Bunun sonucunda, tarihteki en büyük çaplı petrol sızıntısı yaşandı. –*ç.n.*

Ama benim gözde mikrobum birkaç yıl önce tanımlandı. Bir keşif kuyusu kazan yerbilimciler çıkan örnekleri inceliyordu. 1,5 km aşağıdan alınan bir örnekte sadece üç bileşen buldular: bazalt (bir anakayaç çeşidi), su ve bakteriler; hem de bir sürü bakteri.[6] Bu bakteriler sadece kaya ve su ile yaşayıp ürüyordu.

Son olarak, yediğimiz ekmek ve içtiğimiz alkolden, biyoteknolojik yöntemlerle mühendisliği yapılan modern ilaçlara kadar birçok maddeyi üreten büyük endüstriler, istediğimiz şeyleri yapmaları için mikropları kullanmaya dayanır. Bakterilerin, onlara havale edebileceğimiz neredeyse her kimyasal süreci gerçekleştirebileceğini varsaymak abartılı olmaz. Sonsuz bir çeşitliliğe sahip olan bu canlılar henüz bilinmeyen yetilere de sahipler. Bize düşen sadece, sorunu tanımlamak ve onu çözecek doğru mikropların peşine düşmek ya da mikrop mühendisliği yapmak. Ama bu heyecan verici olasılıklar şu anki konumuzun çerçevesini aşıyor.

❖

Mikropların hikâyesi sınırsız bir savaşın, bir yandan da sonsuz bir işbirliğinin destanıdır. Çoğu kişi Darwinyen rekabeti ve çevre koşullarına en uygun olanın hayatta kalması ilkesini bildiğinden oradan başlayacağım.

Darwin'in dikkatli gözlemleri, kuşlardan insanlara kadar bütün türlerin bireyleri arasında hep bazı farklar (varyasyonlar) olduğunu ortaya koydu. Darwin kendi evrim kuramını şu varsayıma dayanarak geliştirdi: Varyantlar mevcut olduğunda, doğa bunların içinden çevre koşullarına en uygun olanları "seçer"; bunlar yaşam döngülerini en iyi şekilde tamamlayıp üreyen bireylerdir ve diğer varyantlara üstün gelirler. Zamanla rakiplerinin sayısını azaltırlar; hatta tükenme* noktasına getirirler. Bu, sıklıkla dile getirilen "en uygun olanın hayatta kalması"na yol açan doğal seçilimdir. Fakat Darwin

* Burada söz konusu olan türün soyunun tükenmesi değil, bir türdeki dezavantajlı özellik taşıyan bireylerin (dolayısıyla dezavantaja neden olan genlerin) tükenmesidir. –*ç.n.*

bunun mikroplar için de geçerli olduğunu bilmiyordu. Bizim gibi o da görebildiği şeylere –bitkilere ve hayvanlara– odaklanmıştı. Ama gerçek şu ki doğal seçilimin en iyi kanıtlarından bazıları, mikropları konu alan gözlem ve deneylerden çıkar.

Örneğin, büyüme için gereken besinin olduğu bir plakaya, yaygın bulunan bağırsak bakterisi *E. coli* içeren bir noktacık yerleştirerek bir hücre kültürü yetiştirebilirim.[7] Çok hızlı çoğalan *E. coli* bakterilerinin sayısı, sıcak kültür dolabında geçen bir gecenin ardından 10 milyarı bulabilir. Plakanın her yanı *E. coli* hücrelerinin oluşturduğu bir çayırla kaplanır. O kadar sıklaşmışlardır ki tek tek koloniler görülemez. Şimdi varsayalım ki aynı işlemi başka bir plakada daha yapıyorum ama bu kez streptomisin de ekliyorum. Streptomisin, *E. coli* suşlarından* çoğunu öldüren bir antibiyotiktir. Ertesi sabah plakaya baktığımda, 10 milyar hücrelik bir çayır yerine, sadece 10 ayrı koloni görürüm. Sivilce büyüklüğündeki her küçük koloni, bir milyon *E. coli* hücresi içerebilir. Bu kolonilerin her biri, antibiyotikten sağ çıkıp plakada çoğalan bir hücreden türemiştir. Streptomisin içeren ve içermeyen plakalara yerleştirdiğimiz bakterilerden aldığımız sonuçlar arasındaki farkı nasıl açıklarız?

İlk olarak, antibiyotiğin işe yaradığını görebiliyoruz. Plakada 10 milyar yerine sadece 10 milyon hücre var; bu da bin kat azalma anlamına gelir. Yani antibiyotik hücrelerin %99,9'unu öldürmüş; çok azı sağ kalmış. Ayrıca antibiyotiğin bir ölçüde başarısız olduğunu da görebiliyoruz. Bazı hücreler onun etkilerinden kurtulmuş. Diğerleri ölürken, bu hücreler neden sağ kaldı? Sırf şans mı? Yanıt hem evet hem de hayır.

Streptomisine dirençli hücreler, her *E. coli* için vazgeçilmez olan proteinleri üretmeye yarayan bir genin farklı bir varyantını taşıyordu; bu işin şans kısmı. Varyant genin özel bir verimliliği yoktu ama dirençli suşların sağ kalmasını ve üremesini sağlamaya yetmişti. Dirençsiz hücreler ölmüştü çünkü antibiyotik, hücre gelişimi için vazgeçilmez olan o proteinin alışıldık versiyonunu bozuyordu.

* Bir bakteri (veya virüs) türünün, aralarında genetik farklar olan alttürlerinden her biri "suş" olarak adlandırılır. *–ç.n.*

Direnç kazanan bu genetik varyantlar ilginç bir şekilde ortaya çıkar. Başlangıçtaki kültürde bulunan bir milyar hücreden birkaç tanesinin (bu örnekte on tanesinin) varyant gene sahip olması olasıdır. Onlar önceden mevcuttur. Bu deneyleri Darwinyen terimlere uyarlayacak olursak, ortamda streptomisin olması, popülasyonda genin dirençli biçimini taşıyan varyantları "seçer"; ortamda streptomisin olmaması ise genellikle daha verimli olan dirençsiz biçimi "seçer". Streptomisine dirençli *E. coli* hücrelerinin oranı, ortamda streptomisinin ne sıklıkta ve ayrıca ne kadar yakın zamanda bulunduğuna bağlıdır. Doğal seçilime basit bir örnektir bu, ama rekabet ebedidir. İyi olan mikrop kazansın.

Bakteriler birbirleriyle rekabet eder, birbirlerini avlar ya da sömürürler ama işbirliği ve sinerjinin de sayısız örneğini görüyoruz. Örneğin bağırsaktaki bir *Bacteroides* bakterisi, *E. coli* bulunan bir ortamdaki bir kimyasalı zehirsiz duruma getirebilirse, bu *E. coli*'nin işine yarar. Tek taraflı yararlanmanın olduğu böyle bir ilişkiye kommensal ilişki denir.

Yararlanma karşılıklı olduğunda etkileşimler daha da güçlü olur. *E. coli*'nin ürettiği atığın *Bacteroides* için iyi bir besin kaynağı olduğunu düşünün. Bu durumda, bu iki tür aynı ortamlarda bir araya gelme eğiliminde olur. İkisi de kendi programını izlemekten fazlasını yapmaz ama sonuçta birbirlerine yardım etmiş olurlar; buna ortakyaşam (simbiyoz) adı verilir.

Başka koşullar altında, çok sayıda farklı bakteri birbirine yardım eder. Sözgelimi, hızla akan bir nehirde A bakterisi B bakterisinin ürettiği atığı yiyor ve kayaların kenarına yapışıyor olabilir. O arada, yapışma becerisi olmayan C bakterisi sürüklenip gitmekten kurtulmak için A bakterisine tutunur ve A'nın yerinde kalmasına yardım eder. B bakterisi de C'ye besin kaynağı olacak bir bileşen üretir. Şimdi elimizde A, B ve C bakterilerinin kümelenmeye eğilimli olduğu bir durum var; bu üçünün de yararına olur.

12 dakika gibi kısa zaman aralıklarıyla bölünüp çoğalan ve miktarları astronomik sayılarla ifade edilen bakterilerin 4 milyar yıldan uzun süredir devam eden evrimleri boyunca neredeyse sonsuz sayıda varyasyon ortaya çıktı. Bu sonsuz süreçten, yeryüzündeki tüm

erişilebilir nişlere yerleşen bakteri bireyleri doğdu.

Bakteriler bazen bir birlik oluşturarak, istikrarlı biçimde birlikte yaşayabilir. İşbirliği içindeki böyle gruplar çevrede bolca bulunur; toprakta, derelerde, çürüyen kütüklerde, sıcak kaplıcalarda yani canlılık olan hemen her yerde. Yaşamın çok eski zamanlarda var olduğunun en tartışmasız kanıtı, Avustralya'da bulunan 3,5 milyar yıllık fosilleşmiş "mikrop örtüleri"dir; bunlar kendilerini geniş, ince katmanlar biçiminde düzenleyerek eksiksiz minyatür ekosistemler oluşturmuş mikrop birliklerinin fosil kalıntılarıdır. Bu ekosistemlerde muhtemelen bazı katmanlar fotosentez yaparken bazıları oksijen soluyor, bazıları fermentasyon yaparken bazıları da alışılmadık inorganik bileşenleri yiyordu. Bir türün besini öteki için zehirli olabilir; katmanlar oluşturup yeteneklerini birleştirerek topluca gösterdikleri çaba hepsine yarar sağlar.

Kendilerini çevreleyen jelatinimsi katmanlar oluşturabilen mikroplar da vardır. Bu kalın jölelere biyofilm adı verilir. Bileşenleri değişkenlik gösterse de biyofilmler bakterileri kurumaktan, aşırı ısıdan ya da bağışıklık saldırısından koruyabilir. Biyofilmlerin varlığı, zorlu koşullarda bakterilerin varlıklarını nasıl sürdürdüklerini açıklamaya yardımcı olur.

Mikroplar toprakların, okyanusların ve kayalık yüzeylerin yanı sıra hayvan bedenlerinde de birlikler ve büyük işbirliği ağları kurar. İnsan vücudundaki böyle organizmalar, "yitirilen mikroplar" hikâyemin temel karakterlerini teşkil ediyor. Büyük biyolog Stephen Jay Gould, "Bakteriler Çağı'nda yaşıyoruz (başlangıçta öyleydi, şimdi öyle ve dünyanın sonuna dek hep öyle olacak)"[8] diye yazdığında, yeryüzündeki tüm biyoloji için bir referans çerçevesi sunmuştu. Bu çerçeve, insan yaşamının hem arka planının hem de ön planının bağlamını oluşturuyor.

3
İnsan Mikrobiyomu

BİR ANLIĞINA yaşamsal organlarınızı düşünün. Kalp, beyin, akciğerler, böbrekler ve karaciğer, sizi hayatta tutan vazgeçilmez işlevleri yürüten karmaşık yapılardır. Günün ve gecenin her ânında sıvı pompalar, atık uzaklaştırır, hava ve besin iletir ve hepimizin dünyayı algılayıp hareket etmesini sağlayan sinyalleri taşırlar. Bu organlardan herhangi biri hastalık veya travma yüzünden işlemezse ölürüz. Bu kadar basit.

Peki hayatta kalmanıza yardım eden ama hiç görmediğiniz başka bir yaşamsal "organ" daha olduğunu söylesem ne dersiniz? Görünmez bir organ bu. Her yanınızı kaplıyor; özellikle de içinizi. Buna rağmen ancak son zamanlarda sağlık üzerindeki kritik rolünü fark etmeye başladık.

Vücudunuzun bu parçasının belki de en dikkat çekici yanı, bütünüyle yabancı görünmesi. Taşıdığınız insan geni şablonuna göre insan hücresi olduğu bariz olan hücre soylarından türemiş değil. Trilyonlarca minik yaşam formundan yani biraz önce okuduğunuz mikroplardan ve akrabalarından oluşuyor. Bu mikrop topluluğuna yaşamsal bir organ demenin abartılı olduğunu düşünebilirsiniz ama işlevsel olarak mikrobiyom tam da budur. Kalp ve beyinden farklı olarak, gelişimi embriyo evresinde başlamaz; doğum ânında başlar. Ömrün ilk birkaç yılında, çevredeki insanlardan gelen daha da çok mikropla gelişimi sürer. Ama hafife almayın. Mikrobiyomun tümü-

nü bir anda yitirmek, neredeyse karaciğeri ya da böbrekleri kaybetmek kadar kötü olurdu. Steril bir balonun içinde yaşamadığınız takdirde, fazla dayanamazdınız.

İçimizde yaşayan mikroplar, yeryüzünde bulunan türlerin rasgele bir karışımı değildir. Her canlı, kendine özgü bir mikrop koleksiyonuyla birlikte evrilmiştir; bu mikroplar çok sayıda metabolik ve koruyucu işlev üstlenir. Başka bir deyişle, onlar bizim için çalışır. Bir denizyıldızı mikrobiyomu, bir köpekbalığı mikrobiyomu ve hatta bir sünger mikrobiyomu vardır. Kertenkeleler, yılanlar, Komodo ejderleri gibi sürüngenlerden her birinin kendi benzersiz mikrobiyomu vardır. Her baykuş, güvercin ve çardak kuşu, o türe kendini adamış bir mikrop kümesine sahiptir. Türler sağ kalırsa, onlar da sağ kalır. Minik lemurlardan yunuslara, köpeklere ve insanlara kadar her memeli de, kendisini hayatta ve sağlıklı tutmak için uzmanlaşmış mikroorganizmalarla dolup taşar.

Bu mikroplar yerleştikleri hayvanlara vazgeçilmez hizmetler sunar. Barınma ve beslenme karşılığında, konaklarına yardım eden ortakyaşarlardır bunlar.[1] Termitlerin odunu sindirebilmesi ancak bağırsaklarında yaşayan bakterilerle mümkün olur. İnekler yedikleri otlardaki besinleri, sahip oldukları dört midede yaşayan mikroplar sayesinde özümser. Bitkilerin üzerinde yaşayan küçük böcekler olan yaprakbitlerinin de yerleşik mikropları bulunur;[2] 150 milyon yıldan uzun süredir yaprakbitlerinin içinde yaşayan *Buchnera* adlı grup da bunlara dahildir. Bu grup, protein üretimine olanak tanıyan kilit metabolik genlere sahiptir; yaprakbitleri bu özellik sayesinde şeker zengini bitki özsuyunu besin kaynağı olarak kullanabilir. Karşılığında yaprakbitleri de *Buchnera* için iyi bir yuva sağlar. İki taraf da kazançlı çıkar. Biliminsanları yaprakbitlerinin evrimsel aile ağaçlarının yanı sıra *Buchnera*'nınkini de oluşturdu. Bu iki ağacın yapılarını karşılaştırınca, neredeyse tıpatıp aynı olduğunu görüyoruz. Bunun şans eseri gerçekleşmiş olma olasılığı yok denecek kadar az. Tek açıklama ikisinin birlikte evrilmiş olması: Yaprakbitleri ile onların yerleşik bakterileri, 100 milyon yılı aşkın süredir karşılıklı olarak birbirlerinin evrimini etkiliyor.

Memeli mikrobiyomunun yakından incelenmesi sonucunda, in-

san mikrobiyomundaki mikropların daha geniş bir soyağacının parçası olduğu anlaşıldı; tıpkı alyuvar ve protein üretmeye yarayan insan genlerinin, diğer memelilerdeki benzer genlerle karşılaştırılabilmesi gibi. Bu açıdan mikropların bileşimi atalara ilişkin bir işaret olarak düşünülebilir ve neden inekler yerine kuyruksuz maymunlara benzediğimizi açıklamaya yardım edebilir.[3] Bu da ilginç bir soruyu gündeme getiriyor: Acaba memeli genlerimiz yüzünden mi, yoksa mikrop genlerimiz yüzünden mi daha çok kuyruksuz maymunlara benziyoruz? Şimdiye kadar hep ilki olduğunu varsaydık ama belki de ikincisidir. Daha büyük bir olasılıkla, ikisinin toplamıdır.

Tanımlandığı üzere, vücudunuz bir ekosistemdir. Bir mercan resifi ya da tropikal bir cangıl gibi, etkileşen yaşam formlarından oluşan karmaşık bir organizasyondur. Her ekosistemde olduğu gibi burada da çeşitlilik büyük önem taşır. Bir cangılda çeşitlilik, ağaçların, sarmaşıkların, çalıların, çiçekli bitkilerin, eğreltiotlarının, alglerin, kuşların, sürüngenlerin, iki-yaşayışlıların, memelilerin, böceklerin, mantarların ve solucanların tüm farklı çeşitleri anlamına gelir. Çeşitliliğin yüksek olması, ekosistemdeki tüm türler için koruma sağlar çünkü türlerin etkileşimleri, kaynakların elde edilmesi ve dolaşımı için sağlam ağlar yaratır. Çeşitlilik yitimi hastalığa yol açar; kilit türler –çevre üzerinde miktarlarına göre orantısız büyüklükte etki yapanlar– yitirilirse sistem çöküşe gider.

Örneğin, 1900'lerin ilk yarısında Yellowstone Ulusal Parkı'ndaki kurtlar öldürüldüğünde, elk (Kanada geyiği) nüfusunda patlama yaşandı. Irmak kenarlarının çoğunu kaplayan lezzetli söğütlerin yapraklarını yemek, elkler için bir anda güvenli hale gelmişti; söğütler yapraksız kalana kadar yediler. Bunun sonucunda, söğütler sayesinde yuva yapan ötücü kuşlar ile su bendi yapan kunduzların sayısı düştü. Irmaklar kıyıları aşındırdıkça, su kuşları bölgeden ayrıldı. Kurtların avlarından artakalanlar olmayınca kuzgunlar, kartallar, saksağanlar ve ayılar gitgide azaldı. Besin rekabetine bağlı olarak, elk artışı bizon azalışına yol açtı. Çakallar parka geri gelip, çok sayıda kuşun ve porsuğun bel bağladığı fareleri yediler. Velhasıl, kilit bir tür eksiltildiğinde, yoğun bir etkileşim ağı sarsıldı. Doğal dünyadaki bu durum, mikrobiyom için de geçerli. Nitekim fi tarihinden

beri insanları konak bellemiş olan mide bakterisi *Helicobacter pylori*'nin yitirilmesi ibret verici bir hikâye olarak karşımıza çıkıyor.

❖

Vücudunuz tahminen 30 trilyon insan hücresinden oluşuyor ancak bundan daha fazla bakteri ve mantar (*fungus*) hücresine evsahipliği yapıyor;* bunlar türümüzle birlikte evrilmiş olan dost mikroplar. Düşünsenize, şu anda vücudunuzdaki bakteriyel hücre sayısı, kendi insan hücrelerinizin sayısından daha fazla. Derinizin her santiminde, ağzınızda, burnunuzda, kulaklarınızda, yemek borunuzda, midenizde ve özellikle de bağırsağınızda bulunuyorlar. Kadınlar vajinalarında zengin bir bakteri karışımı taşıyor.

Dünyadaki bilinen onlarca bakteri şubesinden 8 ila 12'si insanlarda bulunuyor.[4] Bacteroidetes ve Firmicutes dahil olmak üzere bu şubelerden 6'sı ise vücudunuzdaki bakteriyel hücrelerin %99,9'unu oluşturuyor. Sadece bu birkaç soydan türemiş olan en başarılı mikroplar –biz insanlarla yaşamak konusunda en iyi iş çıkaranlar– çekirdek bir insan mikrobiyomunun temelini meydana getiriyor. Zamanla, insan vücudundaki belirli nişlerin içinde ve üstünde yaşamalarını sağlayan özgün özellikler bu bakterilerde evrilmiş. Bu özelliklere örnek olarak asidik ortamda sağ kalabilme, belirli besinlerden yararlanabilme ve nem yerine kuruluğu ya da tam tersini yeğleme verilebilir.

Vücudumuzdaki bu bakteriler 10 bin civarında farklı türden oluşuyorlar. ABD'deki hiçbir hayvanat bahçesinde binden fazla tür bulunmuyor. Üstünüzde ve içinizde yaşayan görünmez hayvanat bahçesi çok daha fazla çeşitliliğe ve karmaşıklığa sahip.

* Yakın zamana kadar bedenlerimizdeki insan hücreleriyle bakteri hücrelerinin oranının 1'e 10 (1:10) olduğu düşünülüyordu (bu oran daha sonra 1:3'e düştü), fakat 2016 yılında yapılan bir araştırma insan bedenindeki bakteri hücresi sayısını yaklaşık 38 trilyon, toplam ağırlıklarını da yaklaşık 200 gram olarak güncelledi. Bkz. R. Sender, S. Fuchs ve R. Milo, "Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body", https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533. *–y.n.*

Annenizin rahmindeyken hiç bakteriniz yoktu.[5] Ama doğum süreci sırasında ve sonrasında, trilyonlarca mikrop tarafından kolonize edildiniz. Bu hayret verici süreci daha sonra ele alacağız. Mikrop sayısı sıfırdan trilyonlara çok kısa sürede çıkar. Yaşamın ilk üç yılında, mikrobiyomun ilk kurucularından sonraki sakinlerine uzanan incelikli bir süreç işler.[6]

En sonunda, vücudunuzun iç ve dış yüzeylerinin her noktasında eşsiz birer yerleşik mikrop popülasyonu gelişir. Dirseğinizin kıvrımı ile ayak parmaklarınızın arası, farklı türlerin evidir.[7] Kollarınızın üstündeki bakteriler, mantarlar ve virüsler, ağzınızdakilerden ya da kolonunuzdakilerden farklıdır.

Deri devasa bir ekosistemdir. Düzlükleri, kıvrımları, oyukları ve yarıklarıyla yaklaşık 1,85 metrekarelik bir yüzey kaplar. Üstündeki kıvrım ve oyukların çoğu minik hatta mikroskobiktir. Pürüzsüz cilde yakından bakıldığında, tepelerin ve vadilerin olduğu kraterlerle dolu ay yüzeyine benzediği görülür. Hangi mikropların arazinin neresine yerleşeceği, bölgenin yüzdeki gibi yağlı mı, koltukaltındaki gibi nemli mi ya da koldaki gibi kuru mu olduğuna bağlıdır. Ter bezlerinin ve saç foliküllerinin de kendi mikropları vardır. Bakterilerden bazıları ölü deriyi yer, kimileri cildin salgıladığı yağlardan nemlendirici yapar, kimileri de zararlı bakterilerin ve mantarların işgaline karşı vücudu korur.

Burna gelince, araştırmacılar bir süre önce sağlıklı insanların geniz yollarında huzurla yaşamlarını sürdüren birçok patojenin (hastalık yapan mikrobun) izini buldu. Onlardan biri olan *Staphylococcus aureus* oldukça kötü şöhretlidir. Ufak çıbanlara, sinüzite, gıda zehirlenmesine ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir. Ama hiçbir zarar yaratmadan da burunda yaşayabilir; kendi işine bakar. Herhangi bir anda, en azından üçte birimiz bu mikrobu taşırız.

Sindirim kanalı, en başı olan ağızdan başlamak üzere, vücuttaki mikropların çoğunun yaşadığı yerdir. Aynaya bakarsanız, ağzınızda farklı alanlar olduğunu hemen fark edersiniz; örneğin dişler, dil, yanaklar ve damak gibi. Her bölgenin de çok sayıda yüzeyi bulunur. Dilinizin bir üstü, bir de altı vardır. Her dişin birden fazla yüzeyi ve dişin dişetine girdiği yerde bir bitişme noktası vardır. Her yüzeyde,

ağızda yaşayan bakterilerin farklı bir popülasyonu olduğu söylenebilir. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin 2007'de başlattığı beş yıllık bir program olan İnsan Mikrobiyomu Projesi (İMP) sayesinde bu konuda epeyce bilgimiz var. İMP'nin amaçlarından biri, yaklaşık 250 sağlıklı genç erişkinden alınan mikropların genetik malzemesinin dizilenmesi gibi büyük bir projeydi.[8] Çıkan önemli derslerden biri, gruptaki kişilerde bulunan bakterilerin genel nüfus dağılımı epey benzerlik gösterse de, her insanın benzersiz olduğuydu. Mikrobik farklılıklarımız, insan genlerimizdeki farklılıkların çok ötesinde. Mikroplarımız çok kişisel; bu gerçeğe sık sık dönüş yapacağız. Yine de organizasyonun genel ilkeleri var. Bu ilkeleri, sindirim kanalı bağlamında ele alabiliriz.

İMP'de ağız için geniş çaplı örnekler toplanmıştı. *Veillonella*, *Streptococcus* ve *Porphyromonas* gibi belirli organizma cinslerinin çoğu bölgede yaygın olduğu ama dağılımlarının geniş bir çeşitlilik gösterdiği bulundu. Bazı organizmalar ise sınırlı bir bölgede mevcuttu.

Ağızdaki en zengin bölge, diş ile dişeti arasında bulunan dişeti oluğudur (*gingival crevice*). Burası çoğu anaerobik olan (oksijen sevmeyen) bakterilerle dolup taşar;[9] oksijen onları öldürebilir. Oksijen içeren havanın sürekli geçiş yaptığı bir yer olan ağızda, oksijene karşı duyarlılığı olan bakterilerin büyük bir popülasyonunun yaşaması sezgilere ters olsa da durum böyle. Bu bize doğrudan şunu söylüyor: Anaerobik bakterilerin çoğalabileceği, bazısı çok küçük olan özel nişler vardır.

Sabah uyandığınızda nefesinizin neden farklı koktuğunu hiç merak ettiniz mi? Çünkü çoğu zaman uyurken burnunuzdan nefes alırsınız. Ağzınızdaki hava alışverişi düşünce, anaerobik bakteri popülasyonu yükselir. Bu bakteriler sabahları ağız kokusuna neden olan, çoğunlukla uçucu kimyasallar üretirler. Dişlerinizi fırçalayınca, küçük kalıntıları ve büyük popülasyonları süpürmüş olursunuz. Toplam sayılar düşer ve nüfus dağılımları değişir. Bu döngü gün boyu sürer.

Mikropların kokuya neden olduğu tek yer ağız değildir. Bulundukları tüm yerlerde yani aslında her yerde bunu yapabilirler. Bazı

yerlerde, örneğin koltukaltı ve kasıkta mikrop yoğunluğu çok yüksektir ve popülasyonlarda özellikle kokulu ürünler üreten mikroplar baskındır. Bu kokuları kontrol etmek için büyük endüstriler kurulmuş olsa da, kokular öylesine oluşmuş değil. Böcekler de dahil olmak üzere, mikroplarımızdan kaynaklanan kokularımız kim olduğumuzu tanımlar. Kimin arkadaşımız, kimin akrabamız, kimin düşmanımız, kimin sevgilimiz ya da eş adayımız olduğunu belirtirler ve ne zamanın çiftleşmek için iyi bir zaman olabileceğini bize söylerler. Anneler bebeklerinin kokusunu, bebekler de annelerininkini tanır. Koku önemlidir ve çoğunlukla mikrobiktir yani kökeninde mikroplar vardır. Sivrisineklere kimin çekici geleceğini bile o belirler.[10] Bunun nasıl işlediğini tam olarak anlarsak, bu bilgiyi kullanarak o böcekler için görünmez ya da itici olabiliriz. Ama bu konumuzun dışında kalıyor.

Dişlerin, tükürüğün, enzimlerin ve dost bakterilerin besini parçalamaya başladığı ağızdan sonra, yiyecekler yemek borusundan geçer. Yemek borusu, ağız ile yutağı mideden ayıran uzun bir tüp biçimindedir. 2004 yılına kadar hiç kimse yemek borusunda bakterilerin yaşamakta olduğunu düşünmüyordu, ama o tarihte orada düzinelerce türden oluşan zengin bir mikrop topluluğu bulduk.[11]

Daha sonra yiyecekler mideye gider. Asit ve sindirim enzimleri yardımıyla sindirim başlar. Yüksek asidikliğe karşın, bakteriler orada da yaşar; onlardan biri de (daha önce sözü edilen) *H. pylori*'dir ve mevcut olduğunda genellikle baskın çıkar. Diğer türlerin miktarı daha düşük olabilir. Mide, tiroit gibi bir bez değildir ama yine de hormon üretir. Duvarlarında, enfeksiyonlarla savaşmaya yarayan bağışıklık hücreleri vardır; tıpkı dalak ya da lenf düğümleri veya kolon gibi. *H. pylori* bakterisi asit üretiminde, hormon üretiminde ve bağışıklık durumunda rol oynar.

Sonraki durak, besinin parçalanması ve emilimi için gereken başlıca bileşenleri –arıtıcıları,* enzimleri, taşıyıcıları– içeren uzun bir boru olan incebağırsaktır. Yemeklerin büyük bölümünün sindi-

* *İng. detergent*, hücresel arıtma işleminin gerçekleşmesini sağlayan madde. *–ç.n.*

rildiği yer burasıdır. Nispeten az olsa da, burada da bakteriler bulunur; az olmalarının nedeni, yüksek düzeyde mikrop etkinliğinin, kritik işlevler olan besin sindirim ve emilimini engelleme olasılığı olabilir.

En sonunda yiyeceklerden artakalanlar, duvardan duvara bakteri kaplı olan kolona ulaşır. Vücuttaki mikropların açık ara farkla çoğu burada yaşar. Sayıları müthiş fazladır. Kolonun içindeki bir mililitrelik maddede (ki vücutta bundan birkaç bin mililitre kadar vardır), yeryüzündeki insan sayısından çok daha fazla bakteri bulunur. Yaşamınız boyunca günlük hayatın her ânında size eşlik eden, kimyasal açıdan etkin, çok yoğun bir bakteri evreni kolonunuzun içinde yer alır. Bunu canlılığın vazgeçilmez pazarlığının bir parçası gibi düşünebilirsiniz: Biz onlara tam pansiyon konaklama veriyoruz, onlar da bizim sağ kalmamıza yardım ediyor. Fakat bu basitleştirme tam olarak doğru değil. Hastalık ya da yaralanma sonucu kolonunu ve onunla birlikte içindeki bakterileri yitiren ama yine de onlarca yıl boyu sağlıklı yaşayan binlerce insan var. Yani kolonunuzda taşıdığınız bu bakteri okyanusu çok yararlı olsa da, vazgeçilmez değil. (Ama daha önce de belirttiğimiz gibi, mikrobiyomun bütünü için aynısı söylenemez; tümden yitirilirse sonuç muhtemelen felaket olur.)

Kolondaki mikroplar lifleri parçalar ve nişastayı sindirir. Bir anlamda, incebağırsağınızdan çıkış yapan her şey artık dışarı atılma yolundadır; sizin için sindirilebilir değildir. Ama kolonunuzdaki aç bakteriler pek çok şeyi metabolize edebilir. İncebağırsağınızdan geçmiş olan bir elmadaki lifleri sindirip –öncelikli olarak kendi karınlarını doyurmak için– besine dönüştürebilirler ama ürettikleri maddelerden bazıları, özellikle de kısa zincirli yağ asitleri denen moleküller serbest kalır ve kolonunuzun duvarlarındaki hücrelerden başlayarak, aslında sizi besler. Böylece bu bakteriler size yani ev-sahiplerine besin sunar.

Yiyeceklerinizde bulunan kalorinin %15 kadarı, kolondaki misafir bakteriler tarafından açığa çıkarılır ve sizi beslemek için kullanılır. Yerleşik mikroplarımızın hepsi gibi, onlar da günübirlik ya da rasgele misafirler değildir; biz birlikte, birbirimize yardım etmek için evrildik. Tüm memelilerin arasında, hatta birbirlerinden on mil-

yonlarca yıl önce ayrılmış olanlar arasında bile kolonik bakteri çeşitleri ve işlevleri açısından dikkat çekici benzerlikler vardır.[12]

Bağırsak ortamı ılık, nemli ve vıcık vıcıktır; uzmanlaşmış mikroplarca işgal edilmiş olan sayısız farklı bölgesi bulunur. Belirli vitaminleri yapanlar belirli birkaç nişte bulunabilirken, nişastayı basit şekerlere dönüştürenler daha geniş bir bölgeye yerleşebilir. Kentlerdeki araba park yerlerinin ya da özel okullardaki boş yerlerin kapanın elinde kalması gibi, burada da rekabet yaşanır. Aynı besinlerin arayışında olan çoğu bakteri, aynı enzimlerle donanmıştır; tıpkı aynı avın peşinde olan aslanlar ve çitalar gibi, benzer besinler için gayretle mücadele ederler. Çoğu, başını aynı yumuşak mukus katmanına koymak ve şiddetli mide asidi ya da safra yağmurundan korunmak için sınırlı sayıdaki saklanma yerlerini kullanmak istermiş gibi geliyor bana. Bu arada, sindirim kanalını kaplayan bir sürü hücre her gün sıyrılıp atılır; dolayısıyla bugün sığınak olan yer, yarın batan bir gemiye dönüşebilir. Sonunda, sindirimin son ürünleri vücudunuzdan dışkı şeklinde çıkarken, bir bakteriyel hücre karışımı da sindirim kanalınızın ömrünü tamamlamış hücreleriyle beraber süpürülüp atılır. Hücreler, bakteriler ve bakteri parçaları ile su, hep birlikte dışkı yığınını oluşturur.

Kan dolaşımınızdaki kimyasalların hemen hepsinin mikropların etkinliklerinden kaynaklanıyor olması, metabolizmanız için ne kadar önemli olduklarını gösterir.[13] Bakteriler ayrıca laktozu sindirir, amino asit üretir ve çilekteki lifleri ya da eğer suşi yerseniz yosundaki lifleri parçalar.

Ürettikleri ürünlerle mikroplarınız, damarlarınızdaki özelleşmiş almaçlar (reseptörler) yoluyla (tuhaf ama bunlardan burnunuzda da vardır) kan basıncınızı korumanıza yardım ederler. Bu sensörler bağırsağınızı kaplayan mikroplarca üretilen küçük molekülleri algılar. Bu moleküllere tepki göstermek kan basıncını (tansiyonu) etkiler. O yüzden yemekten sonra tansiyonunuz düşebilir. Bu bakterilerden yararlanarak, günün birinde yüksek tansiyon için daha iyi tedaviler geliştirebilir miyiz? Büyük olasılıkla evet.

Bakteriler ilaçları metabolize eder. Örneğin, dünyanın her yanından milyonlarca insan digoksin kullanıyor; çeşitli kalp rahatsız-

lıklarının sağaltımı için yüksükotu bitkisinden üretilen bir ilaç bu. İlacın ne kadarının kan dolaşımına ulaşacağı, her insanın kendi mikrobiyomunun bileşimine bağlıdır; ilacın ilk kimyasal işleme girdiği ve sonra emildiği yer bağırsaklardır.[14] Kimyadaki farklılıkların doğurduğu sonuçlar vardır. Eğer düzeyler çok düşükse, ilaç işe yaramaz. Eğer düzeyler çok yüksekse, hasta başka kalp sorunları, renk algısında değişimler ve mide bozulması yaşayabilir. Gelecekte doktorlar, bağırsak mikroplarını zayıflatarak ya da güçlendirerek, kana ulaşacak digoksin miktarını kontrol etmeyi başarabilirler.

Bakterilerinizden bazıları K vitamini üretir. Bu vitamin kan pıhtılaşması için gereklidir ama kendi hücreleriniz onu üretmez. K vitamini üretmenin tüm metabolik masraflarına katlanmaktansa, bu iş için bakterilere güvenmek, insan vücudu için daha kârlı olmuş olabilir. Böylece, K vitamini üreten bakterileri edinen atalarımız, bu vitamini üretmeye ya da bitkilerden büyük miktarlarını toplamaya uğraşan kuzenlerinin arasından seçilmişlerdir. Bir anlamda atalarımız, kilit bir metabolik işlevi bakterilerimize devretmiştir. Biz onları besliyor ve barındırıyoruz, onlar da kanımızın pıhtılaşmasına yardım ediyor; harika bir değiştokuş.

Mikroplarınızdan bazıları içsel bir "Valium" bile üretir. Karaciğer kanserinden ölmekte olan insanlar genelde komaya girer. Ama eğer benzodiazapinleri (Valium ilacı gibi) engelleyen bir etken madde verilirse uyanırlar.[15] Çünkü sağlıklı bir karaciğer, bağırsaktaki mikropların ürettiği doğal bir Valium biçimini parçalarken, hasta bir karaciğer bunu yapamaz; dolayısıyla ev yapımı Valium doğrudan beyne gidip hastayı uyutur. Yeni Gine dağlarındaki insanlarda yaşadığı bilinen başka bazı mikroplar, konaklarının %90 tatlı patatesten oluşan bir beslenme düzeniyle yaşamasını sağlar. Tatlı patatesin protein oranı düşüktür.[16] Baklagillerin köklerinde yaşayan bakteriler gibi, bu Yeni Gine kabilesinin bağırsak mikropları da tatlı patatesten protein üretebilme yetisine sahiptir. Amino asitleri üretmek için, bağırsaktaki atmosferik azotu dönüştürür yani "bağlarlar".

❖

Bakteriler kadınlarda vajinayı kolonize edip korur. Yakın zamana kadar biliminsanları, laktobasiller adı verilen sadece bir grup bakterinin, üreme çağındaki kadınlarda vajinayı mantar enfeksiyonlarına neden olanlar gibi patojenlerden koruduğunu düşünüyordu. Vajinanın pH değerini düşürüp, onu biraz asidik ve patojenler için daha zorlu yapan laktik asidi üreten laktobasiller vajinayı elbette korur. Vajinasında başka bakteriler olan kadınların ise vajinal rahatsızlıklara eğilimli olduğu varsayılıyordu. Artık yüzlerce sağlıklı kadından alınan vajinal bakterilerin DNA dizilimleri elimizde olduğundan, başlıca beş çeşit vajinal mikrobiyota olduğunu biliyoruz; bunların sadece dördünde belli bir *Lactobacillus* baskın. Beşinci çeşitte esasen *Lactobacillus* yok.[17] Bu gruptaki kadınların vajinasında, birkaç başka bakteri türü birlikte baskın oluyor. Fakat sanılanın aksine, bu durum vajinal rahatsızlık olasılığını artırmıyor. Bu grup küçük bir azınlık da değil; kadınların yaklaşık üçte biri bu sözde anormal vajinal mikrop karışımına sahip.

Laktobasilleri taşımayan kadınların vajinal pH değeri biraz yüksek oluyor ama onların bakterileri de işgalciler için hoş olmayan bir ortam yaratmakta laktobasiller kadar başarılı. Bu gibi işlevsel ikamelerin vücudun her bölgesinde gerçekleşiyor olması olası; farklı insanlarda farklı bakteriler aynı işi görüyor.

Ek olarak, her kadının vajinasındaki bakteri popülasyonlarının zaman içinde değiştiğini öğrendik. Örneğin *L. inners* bakterisi ayın büyük bölümünde baskın ama menstrüasyon başlayınca *L. gasseri* adlı başka bir bakteri çoğalıyor; menstrüasyon bitince de yine azalıyor. Anlaması oldukça kolay görünüyor ama böylesi örüntüler birer anomali. En sık rastlanan durum, net bir örüntünün olmayışı. Bazen baskın bakteriler bir ay döngünün ortasında, ertesi ay ise döngünün sonlarında değişiyor. Bazen hiç değişiklik olmuyor. Bazı zamanlarda da *Lactobacillus* türleri sıçramalı şekilde sırayla baskınlığı ele geçiriyor. Bazı vakalarda "anormal" bakteriler baskın oluyor; sonra da belli bir neden olmaksızın kayboluyorlar. Bu dramatik değişimleri neyin yönlendirdiğinin gizemini hâlâ çözme aşamasındayız.

❖

Mikroplarınızın sunduğu muhtemelen en önemli hizmet, bağışıklıktır.

Aslına bakarsanız mikroplar, bağışıklık sisteminin çok önem taşıyan üçüncü bir ayağını oluşturur. İlk olarak, doğuştan gelen (*innate*) bağışıklık vardır; temas halinde olduğumuz mikropların çoğunun, yüzeylerimizi koruyan proteinler ve hücreler tarafından "görülen" yapısal örüntülere sahip olmasına dayanır. İkinci olarak, edinilmiş (*adaptive*) bağışıklık vardır; belirli (çok spesifik) kimyasal yapıların tanınmasına dayanır. Mikrobiyal bağışıklık ise halihazırda vücutta bulunan mikroplara dayanır; yani uzun dönemli yerleşimcilerin çeşitli mekanizmalarla yabancıları engellemesine. Sonraki bölümlerde, her birinin ayrıntılarını keşfe çıkacağız.

Bağışıklık sistemiyle mikroplar arasındaki etkileşimler doğumda başlar ve yaşam boyu birbirlerini şekillendirirler. Bu çok akla yatkın. Yerleşik organizmalarınızın en temel özelliklerinden biri, işgalcilere kafa tutmalarıdır. Esasen dost mikroplarınız yaşadıkları yerden ve hayatlarından memnundur. Yabancıların içeri girmesini istemezler. Örneğin işgalciler bağırsaklarınızda yer edinmeye kalkışırsa, öncelikle çoğu bakteriyi öldürmek için biçilmiş kaftan olan mide asidinize göğüs germeleri gerekir. Asit evsahibinden gelir ama üretimini tetikleyen, *H. pylori* gibi yerleşik bakterilerdir. Eğer bir yabancı bağırsağınıza ulaşırsa, besin kaynağı ve yerleşecek alan bulması gerekir. Ama orası çok kalabalıktır. Yerleşik mikroplarınız, bağırsak duvarınızda zorlukla ele geçirdikleri yerlerinden vazgeçmek istemezler. Tabii yemeklerini de paylaşmak istemezler. Onlar da öteki bakteriler için zehirli olan maddeler salgılar; bu maddelerin bazıları kendi ürettikleri antibiyotiklerdir.

İşgalci mikropların bir kısmı birkaç günlüğüne kendilerine bir yer bulup, sonra ortadan kaybolabilirler; bu sık rastlanan bir olaydır. İşin aslı, mikroplarınız ortamı oldukça sabit tutar. Biriyle öpüştüğünüzde, birbirinize bol miktarda organizma geçirmiş olursunuz. Fakat bir süre sonra –dakikalar, saatler, en fazla günler sonra– mikropları-

nız bakımından hem siz hem de partneriniz öpücükten önceki halinize dönersiniz. İstisnalar da vardır (sevgilinizden zararlı patojenler de kapabilirsiniz) ama bunlara sonra değineceğim. Normalde işgalcilere direnme yetiniz çok güçlüdür; işgalciler öpülecek kadar çekici birinden gelse bile. Aynısı cinsel ilişki için de geçerlidir. Hem sıvı hem de mikrop alışverişi olur ve iki konakta da değişiklikler gerçekleşir. Ama bir süre sonra, siz ve sevgiliniz eski halinize dönersiniz; (mikrobik açıdan) hiçbir şey olmamış gibi. Bazı mikropların partnerler arasında düzenli olarak göç etmesi olasıdır ama şimdiye dek öyle bir örneğe rastlanmadı, tabii patojenler dışında. Patojenlerde, ayrı konaklar arasında yayılma tekniklerinin evrilmiş olmasına sıkça rastlanır.

❖

Beslenme düzenindeki değişiklikler bile mikroplarınızı fazla etkilemez. Bir insanın bağırsak mikrobiyomunun zaman içindeki, aylar ve yıllar içindeki bileşimi nispeten sabittir ama sizinki ile benimki farklıdır.[18] Yapılan küçük çaplı bir araştırmada, insanlar iki hafta süresince Akdeniz diyetiyle beslendi: yüksek lif, tam tahıllar, kuru fasulye, mercimek, zeytinyağı ve her gün beş porsiyon meyve ve sebze. Bu beslenme düzeni, kalp-damar hastalıklarında düşük riskle kuvvetli bir biçimde ilişkilendiriliyor. Katılımcılardan, kalp hastalığıyla ilgili olan lipitlerin analizi için kan örnekleri alındı; diyetten önce ve sonra var olan mikropları belirlemek için de dışkı örnekleri alındı. İki hafta sonunda katılımcılarda toplam kolesterolün düştüğü ve kötü kolesterol (LDL) olarak adlandırılan bileşenin de azaldığı gözlendi: gerçekten de iyi bir gelişme. Ama diyet yapanların mikropları değişmemişti. Her biri benzersiz bir mikrobik imzaya sahipti; tıpkı parmak izi gibi. Beslenme düzeninin değiştirilmesinden sonra bile bu imza aynı kalmıştı. Bununla birlikte, başka beslenme araştırmalarında, mikrop popülasyonlarındaki değişimler daha dikkat çekiciydi.[19] Bir süre önce yapılan bir çalışmada, sadece bitkisel ya da sadece hayvansal kaynaklı beslenme düzenine geçişin kapsamlı değişimlere yol açtığı saptandı; ancak bu değişimler kişi söz

konusu özel diyeti bırakana kadar sürüyordu.[20] Eğer diyet bir yıl boyunca sürdürülseydi değişimler kalıcı olur muydu, bilmiyoruz. Beslenme düzeninin bağırsak mikropları üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma yürütmemiz gerekecek. Fakat şu an için görünen o ki, bağırsaktaki çeşitli bakterilerin birbirlerine göre oranları belirli sınırlar içinde artıp azalıyor. Araştırmacılar bu sınırların ne olduğunu, farklı kişiler arasında ne ölçüde benzerlik sergilediğini ve ömür boyu ne kadar değişebildiğini anlamayı amaçlıyor.

Trilyonlarca mikrobun konağıysanız ve bu mikroplar minik birer genetik makineyse, yerleşik mikroplarınızın içinde kaç tane gen işliyor? O genler ne yapıyor?

Dediğim gibi, İnsan Mikrobiyomu Projesi'nin amaçlarından biri de sağlıklı genç erişkinlerden alınan mikropların genetik malzemesini dizilemekti.* Hangi mikropların bulunduğunu gösteren bir nüfus sayımının yanı sıra ("orada kimler var"), mikropların taşıdıkları genleri ve o genlerin işlevlerini de belirleyen bir sayım yapıldı ("orada neler var"). Başlıca bulgular, sizin mikroplarınızın ve benim mikroplarımın milyonlarca benzersiz geni olduğuna işaret ediyordu.[21] Buna kıyasla, sahip olduğunuz insan genomunda yaklaşık 23 bin gen vardır. Başka bir deyişle, vücudunuzdaki benzersiz genlerin ezici bir çoğunluğu bakteri kaynaklı olup, sadece çok küçük bir yüzdesi insana özgüdür. Mikroplarımız sadece birer yolcu değil, metabolik olarak etkinler. Taşıdıkları genler kendilerine yararlı ürünleri kodluyor. Enzimleri amonyak, sirke, karbondioksit, metan veya hidrojen üretebiliyor; başka mikroplar bunları besin kaynağı olarak kullanabiliyor ve hâlâ anlamaya çalıştığımız çeşitli yollarla, bize yarar sağlayan çok sayıda karmaşık ürün de üretiyorlar.

Avrupa'daki biliminsanlarından oluşan kalabalık bir grup tarafından bir süre önce yürütülen bir araştırma (MetaHIT projesi) başka bir şeyi daha açığa çıkardı. 300 kadar Avrupalı katılımcının bağırsaklarında bulunan benzersiz bakteriyel gen sayısının çarpıcı değişi-

* Dizileme işlemi sonucunda, genetik malzeme olarak adlandırılan DNA'nın (veya çoğu virüs için RNA'nın) şifrelediği kod yani nükleotit bazlarının sıralanışı belirlenir. –*ç.n.*

şiklikler sergilediği anlaşıldı.[22] Bireylerin dağılımı normal değildi; çan eğrisi değildi. Onun yerine araştırmacılar iki ana grup bulmuştu. İnsanların %77'sini kapsayan büyük grubun ortalaması 800 bin gendi. Küçük grupta ise (katılımcıların %23'ü) sadece 400 bin civarı gen vardı. İki ayrı grup olması beklenen bir şey değildi. Ama en ilginç gözlem, düşük gen sayısına sahip kişilerin obez olma olasılığının daha yüksek olmasıydı. Bu çarpıcı sonucu daha sonra derinlemesine ele alacağız.

❖

Yerleşik mikroplarımızın ekolojik yapısı, çözmesi zor bir yapboz. Büyük boyutlu bir ekosistemde, örneğin bir ormanda, çevrebilimciler sayısız bireyin ve türün davranışını ve etkileşimlerini gerçekleşme ânında, günlük, mevsimsel ya da yıllık ölçeklerde doğrudan gözlemleyebilir. Mikrop ekosistemlerini ise henüz bu şekilde inceleyemiyoruz. Yukarıda değindiğim gibi, elimizdeki en iyi yöntemlerden biri, belli bir topluluktaki genlerin hepsini sayıp tanımlamak. Yapılan işlem biraz şuna benziyor: Bir dönüm ormanı kepçeyle alıp, devasa bir karıştırıcıya koyuyorsunuz; sonra da yaprak, dal, kemik, kök, tüy ve pençe artıklarını sayıyorsunuz. Döküntülerden, ormandaki türler ve etkileşimleri hakkında çıkarımlarda bulunuyorsunuz.

Bakteriyel genlerimizi bilinen başka genlerle karşılaştırarak işlevlerinden bazılarını anlayabiliriz. İnsan Mikrobiyomu Projesi'nden ve Avrupalıların yürüttüğü MetaHIT projesinden çıkan ilk bulgular, "gardiyan genler"* dediğimiz genler için büyük ölçüde açıklama sundu; bunlar canlılık için gerekli olan ve yaygın bulunan genlerdir. Örneğin, bütün bakterilerin hücre duvarı inşa etmesi gerektiğinden, hücre duvarı üretimi ve bakımı için olan genler boldur. Benzer biçimde, bütün bakterilerin kendi DNA'larını eşlemelerini sağlayan genleri olmalıdır ki üreyebilsinler. Yeni iplikçik üretmek**

* *İng. housekeeping genes.* Bire bir çevirisi "ev idaresi genleri" ya da "idareci genler". *–ç.n.*

** Sarmal iki iplikçikten oluşan DNA molekülünün eşlenmesi sırasında, sar-

için gereken kritik önemdeki DNA polimeraz enzimini kodlayan genler tanımlandı. İnsanlarda bu genin birkaç farklı çeşidi vardır. Yerleşik mikroplarınızda ise binlerce farklı çeşidi olabilir; hangi bakteriden geldiğine bağlı olarak, her biri diğerlerinden azıcık farklıdır.

Ayrıca vücudun farklı bölgelerinde bulunan mikropların genleri arasında azımsanmayacak farklar vardır. Gardiyan genlerin görevleri benzerdir ama derideki bakterilerin yağlarla ilişkili gen sayısı, kolonda yaşayan bakterilerinden daha çoktur. Vajinal bakteriler, asidik koşullar yaratmalarını ve bu koşullarla başa çıkmalarını sağlayan genlere sahiptir. Şimdiye dek edindiğimiz bilgilere dayanarak, bakterilerin vücudun yerleşilebilir nişlerinin her birinde özelleşmiş işlevleri yerine getirdiğini ve insan genomunda görülenden çok daha fazla farklılık gösterdiklerini güvenle öngörebiliriz. Örneğin yeryüzündeki en uzun kişinin boyu en kısa kişinin boyunun belki de iki ya da üç katıdır.* Tipik bir mikrobiyomdaki organizmalar arasında ise 10 milyon kat gibi çarpıcı bir fark olabilir.[23] Sağlık, metabolizma, bağışıklık ve hatta bilişsel yeti bakımından her birimizi diğerlerinden ayıranın ne olduğunu anlama yolunda, bakteri özelleşmesi heyecan verici ve büyük ölçüde keşfedilmemiş bir alan.

Büyük çaplı projelerin tanımladığı bakteriyel genlerin %30 ila %40 kadarının işlevleri hâlâ tanımlanmayı beklese de, bazı türlere ender rastlandığı ve soylarının tükenme riskiyle karşı karşıya olunduğu bilgisine sahibiz. Vajinal mikroplarda olduğu gibi, bakteri popülasyonları fazlasıyla dinamik olabilir. Belli bir türü temsil eden hücrelerin sayısı, örnek olarak, bir hücre ile bir trilyon hücre arasında değişkenlik gösterebilir. Bir hayvanın daha önce hiç karşılaşmadığı bir kimyasal içeren yeni bir besin aldığını varsayalım.[24] O gün 100 temsilcisi olan bir bakteri türü, bağırsak ortamına yeni besin gi-

---

mal gevşer ve iplikçiklerin her birinin karşısına öteki iplikçiğin aynısı olan yeni bir iplikçik üretilir. *–ç.n.*

* Aslına bakılırsa şu anda dünyanın en kısa boylu yetişkini 62,8 cm'lik boyuyla Hindistan'dan Jyoti Amge, en uzun boylu yetişkini ise 251 cm'lik boyuyla Türkiye'den Sultan Kösem'dir, dolayısıyla Kösem'in boyu Amge'nin boyunun hemen hemen dört katıdır. *–y.n.*

rişi gibi tetikleyici bir değişiklik olduğunda, birkaç gün içinde milyarlarca hücreye çıkabilir. Sayıca baskın olan türler de kendileri için önemli bir besinin yokluğunda ya da başka aç bakterilerle rekabet sonucunda birkaç bin kat azalabilir. Bu dinamiklik ve esneklik, mikrobiyomun özündedir ve dayanıklılığına katkıda bulunur. Fakat normal zamanlarda 100 temsilcisi olan türün, sıkıntılara toleransı fazla olmaz. Dahası, kökünü kurutacak bir antibiyotikle de karşılaşabilir.

Ben bu az bulunan türleri, acil durum mikropları olarak adlandırıyorum. Acil durum mikropları alışılmadık bir besin kimyasalından yararlanabilmenin yanı sıra (sık rastlanan bakteriler bunu yapamaz), insanların daha önce hiç karşılaşmadığı salgınlar gibi tehditlere karşı genetik koruma da sağlayabilirler. Bana göre bu durum, yanıp sönen bir kırmızı ışık anlamına geliyor. Çeşitlilik vazgeçilmezdir. Ya kritik önemdeki ender türleri yitirirsek? Ya insan için elzem olan türler yok olursa? Bu durum ikincil soy tükenişlerine yol açan sonuçlar yaratabilir mi?



Bakterilerle beraber var olabileceğimiz gerçeği derin sorular doğuruyor. Neden bizi ortadan kaldırmıyorlar? Biz neden onlara katlanıyoruz? Büyük balığın küçük balığı yediği bu Darwinyen rekabet dünyasında, mikroplarımızla istikrarlı bir ilişki kurmayı nasıl başardık?

Kamu malları kuramı bazı ipuçları veriyor. Kamu malı herkese aittir; deniz kenarında içinize çektiğiniz hava, parlak güneşli bir gün, vergilerinizle inşa edilmiş bir sokak ya da en sevdiğiniz kamusal radyo istasyonu gibi. Ama hiçbir şey gerçekte bedava değildir. Kamusal radyonun desteklenmesi gerekir; birileri ödemek zorundadır. Temiz hava kamusal olsa bile, sizin arabanız benim temiz havamı etkileyen bir kirlilik yayabilir. Benim nefes alışım ile sizin araba sürüşünüz aynı alanda gerçekleşir.

Sorunsuz işleyen bir toplumsal dünyada, her bireyin kamusal yarara katkıda bulunması beklenir. Kamusal radyoyu dinlediğiniz halde para vermeyebilirsiniz, ama eğer herkes öyle yaparsa kamusal

radyo batar. Eğer herkesin arabası ayarsız olursa, ortak havamız kirlenir. Bu açıdan, kamu mallarını kullanıp karşılığını vermeyen ya da ortak masrafı artıran kişiler "hilekâr" olarak düşünülebilir; ortak kaynaklardan yararlanır ama kendilerine düşen payı ödemezler.

Bununla birlikte, "en uygun olanın hayatta kalması" ilkesinin işlediği doğa ortamında, "hilekârlık" oldukça iyi bir strateji gibi görünüyor. Hilekâr daha fazla yumurta bırakabilir veya daha iyi yuva kurma alanları bulabilir. Nesiller geçtikçe daha başarılı olabilir (daha fazla üreyebilir) çünkü maliyete karşılık sağlanan yarar daha yüksektir. Hilekârlar seçilim açısından avantajlı olur. Ama eğer "hilekârlar" hep kazansaydı, işbirliği ayakta kalamazdı. Neden herkes hilekârlık yapıp, kamusal radyoya para vermemezlik etmez? Eğer kuralları yıkmanın içkin bir seçilimsel avantajı varsa, farklı yaşam formları nasıl birlikte yaşayabilir? Hilekârlık bütün sistemi çökertme gücüne sahiptir.

Yine de baktığımız her yerde işbirliği görüyoruz: arılar ile çiçekler, köpekbalıkları ile malta palamutları,* inekler ile onların otlardan enerji üretmelerini sağlayan işkembe bakterileri, termitler, yaprakbitleri.[25] Bildiğimiz kadarıyla, geviş getirenler milyonlarca yıldır mevcut; termit ve yaprakbiti gibi böcekler ise daha da uzun süredir var. Bu bize hilekârların her zaman kazanmadığını gösteriyor. Sözünözü, hilekârlığın cezası hile yapmayı dezavantajlı kılacak kadar yüksek olsa gerek ki hilekârların galip gelmediğini görüyoruz. Eğer hiçbir bedel ödetilmeseydi, daha fazla insan hız sınırını aşardı. Cezalar işe yarıyor.

Siz ve mikroplarınız için de aynısı geçerli. Doğal seçilim, kaytarılamayan bir ceza sistemi olan konaklardan yanadır: Hilekârlık arttıkça ceza yükselir. Böyle cezalar "haksız" kazanılacak ganimetleri caydırıcı kılabilir. Dolayısıyla termit bağırsağındaki sınırını aşan bir bakteri, onu yerine geri koyacak çok güçlü bir bağışıklık tepkisi tetikleyebilir. İşe yaramakla birlikte, böyle bir sistem konağa

* Malta palamudu, köpekbalığına eşlik ederek yüzer ve üzerindeki parazitlerle ya da yerken sıçrattığı parçalarla beslenir; bazen köpekbalığının ağzına girip dişlerinin arasındaki kalıntıları yiyerek temizler. –*ç.n.*

pahalıya da patlayabilir. Bazı konaklar, aşırı saldırgan bir bağışıklık yanıtı yüzünden, hilekârlarla mücadele ederken ölebilir. Konak öldüğünde yerleşimcilerinin de hepsi ölür. Bu gerçekleştiğinde, hem konağın hem de yerleşimcilerin genlerinin tümü sonraki kuşakların hepsi için yitirilmiş olur. İçlerinde hilekâr taşımayan başka termitler türeyip, ölen kardeşlerinin boş bıraktığı nişi doldurur. Rekabet ile işbirliği arasındaki gerilim binlerce sahnede sergilenir.

Usta ekonomist ve matematikçi John Nash'in ilham verdiği oyun kuramı (hikâyesi *Akıl Oyunları* kitabında ve filminde anlatılmıştı) işbirliği fenomenine –yani birlikte evrilmiş sistemlerin neden büyük ölçüde kurallara uyan bireyleri seçiyor gibi göründüğüne– ışık tutar. Toplumsal ortamlardaki davranışı yani insanların sonuçları optimize etmek için nasıl karar aldığını ve piyasaların nasıl işlediğini anlamanın bir yoludur bu. Nash'in kurguladığı ve sonradan "Nash dengesi" adı verilen bir durum vardır. Kurallara uygun oynandığında sonucun optimum olduğu, iki ya da daha fazla oyunculu bir oyun stratejisi olarak özetlenebilir bu; hile yaparsanız elde edeceğiniz sonuç, dürüstçe oynadığınızdakinden daha kötü olur.[26]

Uzun süredir var olan ekosistemler, örneğin vücutlarımız, çekişme ile işbirliği arasındaki bu temel gerilimi çözmüşler. Üstesinden gelip hayatta kalmışız. Öte yandan bu kuram değişen dünyamız söz konusu olduğunda da işin içine giriyor. Bu da işbirliğinin hassas bir dengede olduğu anlamına geliyor: Dengeyi bozarsanız işler sarpa sarar. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı ve ayrıca sezaryen gibi şimdilerde çokça başvurulan bazı uygulamalarla birlikte, tehlikeli bir noktaya vardığımızdan endişeliyim; burası, kadim mikrobiyomumuzun dünyası ile bilinmedik modern dünya arasındaki sahipsiz topraklar.

4
Patojenlerin Artışı

TIP ÖĞRENCİSİYKEN yaz döneminde, Batı Virginia İş Kurulu programı kapsamında işçileri muayene etmekle görevli bir doktora asistanlık yapmıştım. Harika bir deneyimdi çünkü yoğun olarak klinik bir çalışmaydı. Temelde sağlıklı olan genç insanlar üzerinde dikkatli fiziksel sınamalar yapmayı öğrendim. Hocam Dr. Fred Cooley pratik, zeki ve eğlenceli biriydi. Onun yanındaki çalışmam öğleden sonra saat bir civarında bitiyordu; böylece hastaneye geçip her çeşit hastaya bakan başka doktorlarla çalışabiliyordum. Pek fazla tıp öğrencileri olmadığından, bolca soru soran bir asistan hekim olarak bana memnuniyetle kucak açmışlardı.

Bir gün öğleden sonra, aniden kötüleşip hastaneye kaldırılan 11 yaşında bir çocuğa bakmak için çağırıldık. Çok tutucu olan ufak bir Baptist cemaatinde yaşıyormuş. İki gün öncesine kadar gayet iyiymiş ama sonra ağrı hissetmeye başlamış; ateşi çıkmış ve midesi bozulmuş. Ertesi gün ateşi daha da yükselmiş ve baş ağrısı başlamış. Üçüncü gün vücudunun her yanında küçük mor benekler çıkmış. Ailesi korkup onu hastaneye getirmiş neyse ki. Acil servis doktorları hemen Rocky Dağı lekeli humması tanısı koymuş; bu hastalığa, riketsiya* denen bakteriyi taşıyan kenenin ısırığı neden olur. Her ne

* *Rickettsia* hareket becerisi olmayan, gram-negatif, spor oluşturmayan bir bakteri cinsidir. İtalik yapılmadan küçük harfle yazılan "riketsiya" ise Rickettsiales takımının herhangi bir üyesini ifade eder. Rocky Dağı lekeli hummasına neden olan bakteri *Rickettsia rickettsii* türüne mensuptur. –*y.n.*

kadar Montana'daki Bitterroot Vadisi'nde keşfedilmiş olsa da (adı da oradan gelir) ABD'nin doğu kısmında çok daha yaygındır.

Söz konusu bakteri, kan damarlarını kaplayan hücrelerin içinde çoğalarak kuvvetli bir bağışıklık yanıtı tetikler. Bu durum ciltteki kızarıklıkları açıklar: Kan damarları iltihaplanıp yırtılmıştır. Baş ağrısını da açıklar çünkü beyindeki kan damarlarında da aynısı gerçekleşip beyin iltihabına neden olur.[1] Bahsettiğim çocuk, hayat kurtaran bir antibiyotik olan tetrasikline başlatıldı. Eğer tedaviye derhal başlanmazsa, başlamakta geç kalınırsa, hastaların %30 kadarında Rocky Dağı lekeli humması ölümcül olur.

Çocuğa bakan doktorlara eşlik ettim. Odası karanlıktı çünkü ışık gözlerini acıtıyordu; bu da beyninin etkilendiğine işaret ediyordu. Vücudu mor beneklerle kaplıydı; o zamana kadar hiç kimsede bu kadar yoğununu görmemiştim. Beneklerin bazıları birleşerek büyük siyahımsı mor bölgeler oluşturmuştu. Çocuğun saçları keçeleşmişti. Sağa sola dönerek kıvranmaktan, terden sırılsıklam olmuştu; kendine ve başkalarına zarar vermemesi için elleri yatak tırabzanına bağlanmıştı. Halüsinasyonlar görüyor, bütün gücüyle anlaşılmaz sözcükler haykırıyordu. Arada sırada söylediği bazı şeyler seçiliyordu ama hepsi ağır küfür sözcüklerinden ibaretti. Küfürleri peş peşe sıralıyordu. Ebeveynleri odanın bir köşesinde büzülüp kalmıştı. Çocuk bu sözcükleri nereden öğrenmiş olabilirdi? Biz ise beyin iltihabının, kendine hâkim olma yetisini engellediğini biliyorduk.

Neyse ki tedavi sayesinde kritik noktayı atlattı; günden güne iyiye gitti ve evde tedaviye devam etmek üzere beş gün sonra taburcu edildi. Çocuk olanların hiçbirini hatırlamıyordu ama eminim ebeveyni asla unutmamıştır, hem hastalığının korkunçluğunu hem de iyileşmesinin mucizeviliğini.

Riketsiya gibi patojenler, bizi hasta eden mikroplardır. Ateş, titreme, acı ve ağrı yapıp günler boyu yatağa düşürürler. Öldürebilirler; bazen yavaş yavaş, bazen de bir anda. Tek başınıza veya binlerce başka kişiyle beraber ölebilirsiniz. 150 yıl kadar önceki keşiflerinden bu yana, hastalık yapıcı mikroplar dediğimiz bu canlıları öldürmek için elimizden gelen her şeyi yaptık. Geçtiğimiz 70 yıl boyunca çok sayıda antibiyotik kullanıp, patojenik bakterilere karşı agresif

bir savaş yürüterek dünya çapında milyonlarca hayat kurtardık. Fakat ne yazık ki bu mücadelenin sonu yok gibi görünüyor. Bakteriler yıldırım hızıyla mutasyon geçirip, en etkili antibiyotiklerimizden bazılarına karşı direnç geliştiriyorlar. Daha endişe verici olanı ise patojenlere karşı yürüttüğümüz mücadelenin, sağlığımız ve esenliğimiz açısından istenmeyen ciddi sonuçlara yol açması.

Sözünü ettiğim sonuçları incelemeden önce, neyle savaştığımıza bir bakalım. Bize zarar verme olasılıklarının dışında, patojenleri birbirinden ayıran pek çok şey bulunuyor; örneğin biyolojik doğaları: Bakteri mi, virüs mü? Mide-bağırsak kanalının ortasında, kıyıdan uzakta yaşarken –kıyı şeridini mermi yağmuruna tutan bir savaş gemisi gibi– hücrelerimize zarar veren bir zehir mi üretiyor? Yoksa deniz piyadesi gibi saldırgan bir tutumla karaya çıkıp, o şekilde mi hasar yaratıyor?

Patojenlerin içkin olarak kötücül olduklarını düşünmek isteyebiliriz ama öyle değiller. Tıpkı Yellowstone'daki kurtlar gibi onlar da birer avcı. Patojenler çoğunlukla kendilerini hayatta tutmak için çabalarken, içinde yaşadıkları konak üzerinde korkunç hasarlara neden olur. Bazen hasar istemdışı bir şekilde, patojenin işini görmesinin bedeli olarak oluşur. Ama konaklarına iyi uyumlanmış patojenler söz konusu olduğunda, hasar bir amaca hizmet eder. Örneğin verem hastalığına neden olan bakteri insanları öksürtür; böylece kendini etrafa yayıp, başka insanlara bulaşır. Benzer biçimde, kuduz virüsü beynin saldırgan ısırma davranışıyla ilgili bölümünü etkileyerek, bulaştığı hayvanın salyası yoluyla yayılır.

Spillover (Yayılma) adlı kitabında David Quammen, ortaya çıkmakta olan bulaşıcı hastalıklar hakkında şu noktaya dikkat çeker: Avcıları genellikle avlarını dışarıdan yiyen büyük canavarlar olarak düşünürüz ama patojenler de avlarını içeriden yiyen küçük canavarlardır.[2] Yerinde bir tasvir.

İnuitlerin inancına göre "kurtlar ren geyiklerini sağlıklı tutar". Sağlıklı bir ren geyiği kurtları kolayca savuşturabilirken, kurtlar sürünün zayıf üyelerini gözlerine kestirip, yemek için avlar. Böylece sürüyü seyreltirler. Patojenler için de aynısı geçerli. Günümüz dünyasında yedi milyar insan var; çoğunlukla sefil, kalabalık koşullarda

yaşıyorlar. İyi beslenemeyen, zayıf ve genellikle modern ilaçlara erişimi olmayan yoksul insanlar, bu bölümde ele aldığım ölümcül patojenler için kolay av olabiliyor. İnsan sürüsünün seyrelmesinin iyi bir şey olduğunu söylemiyorum. Sadece, bunun hep olduğunu ve kesinlikle yine olacağını söylüyorum.

Deri altına kesikler ve sıyrıklar yoluyla kolayca giren patojenler vardır. Bir yara iyice temizlenmezse enfeksiyon kapabilir ama tedavi edilebilir: Derin değilse, temizleyip yara bandı yapıştırmak ve bir öpücük kondurmak yeter; eğer derinse daha iyi temizlenmelidir. Bazen de antibiyotik gerekir. Bu vakalar tamamen rastlantısaldır ve patojenler başka birine neredeyse hiç bulaşmaz.

Normalde fazla patojenik (hastalık yapıcı) olmayan organizmalarda, normal dışı düzeylerde virülans* evrilebilir ve sapasağlam, sağlıklı bireyleri bile kısa sürede öldürebilirler. Çoğumuzun bağırsağında *E. coli* bulunur ve çoğu suş bize hiç zarar vermez. Fakat 2011 yılında, insanların mikroplu lahana yemesinin ardından Almanya'da *E. coli* enfeksiyonları devasa bir patlama yaptı. En az iki *E. coli* suşu genetik malzeme alışverişinde bulunarak, dört binden fazla insana bulaşan aşırı virülan (yani virülansı yüksek) bir organizma üretmişti. Bu kişilerin 800 küsurunun böbreklerinde, bazılarınınki kalıcı olan hasarlar oluştu; 50 kişi ise yaşamını yitirdi.[3]

Bulaşıcı hastalıklara, vücudunuzu kolonize eden, kontrol dışı çoğalan ve sizi hasta eden mikroorganizmalar neden olur. Bunlar, gribe yol açanlar gibi virüs, boğmaca yapanlar gibi bakteri, ağzınızın kenarında çıkanlar gibi mantar ya da dizanteri ve kanlı ishale yol açan tehlikeli amip gibi protist denen, serbest yaşayan tekhücreli bir organizma çeşidi olabilirler. Şu anda 14 binin üzerinde insan patojeni biliniyor. Yüksek dereceli olanları ve düşük dereceli olanları var. Öncesinde gayet sağlıklı olan oğlanda lekeli hummaya neden olan riketsiya yüksek dereceli bir patojen iken, insanlarda kronik akciğer hastalıkları yapan organizma türleri düşük dereceli yani daha az virülan olabiliyor. Bunlar kişinin bünyesi zayıf olduğunda hastalığa yol açıyor; tamamen sağlıklı birini hasta etme olasılıkları ise az.

* Mikropların enfeksiyon yapma gücü. *–ç.n.*

Sonuçta, bulaşıcı hastalıklara neden olan bütün mikroplar bize primat kuzenlerimizden, evcil hayvanlarımızdan ve –daha tehlikeli şekillerde– yaban hayvanlarından geçiyor. Bazıları hayvanlardan insanlara o kadar uzak geçmişte "sıçramış" ki, kökenlerinden emin olma olanağımız yok. Ama izi sürülebilen hastalıklar da var: kemirgenlerin üzerinde yaşayan pirelerden gelen veba, yarasalardan gelen kuduz, kuşlardan gelen grip, yine kemirgenlerden bu kez keneler yoluyla gelen Lyme hastalığı gibi. En ölümcül patojenlerden bazıları çok daha yakın zamanda ortaya çıkan serseri virüslerdir: Ebola virüsü, SARS'a neden olan SARS-CoV, Hantavirüs, Marburg virüsü, domuz gribine ve kuş gribine yol açan virüsler gibi. Bunların kökünü kurutmak neredeyse olanaksızdır çünkü biz insanlar, onları taşıyan hayvanlarla her an temas edebiliriz. Sıtmada görüldüğü üzere, hastalığın aktarılmasını sağlayan sivrisinek gibi ara taşıyıcılar olduğundaysa tablo iyice karmaşık bir hal alır.

En başarılı insan patojenlerinden bazıları, başlangıçta kendilerini taşımış olan hayvanlara artık gereksinim duymuyor. Çiçek hastalığı, çocuk felci ve kızamık virüsleri, geçmişte bir noktada insanlarda uzmanlaşacak şekilde evrilmişler; sadece bizi etkiliyorlar (ve bu yüzden de insanların onlardan tümden kurtulma olasılığı var, çiçek hastalığında olduğu gibi). Ama yeni patojenler arasında 350 kiloluk bir goril gibi öne çıkan HIV, şempanzelerden insanlara sıçradıktan sonra, şimdi cinsel ilişki ve mikroplu kan yoluyla insandan insana aktarılıyor. Ara sıra gerçekleşen rasgele olaylar sonucu, şu anda 100 milyonun üzerinde insan enfekte olmuş durumda. 15. Bölüm'de ele alacağım gibi, dünyanın her yanına yolculuk yapmanın kolaylaşması ve savunmalarımızın düşürülmesi gibi etkenler bir araya gelince, başka pandemik mikropların yayılmasına da çanak tutacak koşullar yaratmakta olduğumuzdan kaygılıyım.

❖

Dünyanın büyük salgın hastalıklarının –çiçek hastalığı, kızamık, grip, veba, çocuk felci, kolera, tifo, kızıl ve difterinin– ardındaki patojenler, insanlık tarihinin ve tarihöncesinin büyük kısmı boyunca

bize hiç zarar vermedi. Bizi öldürmediler. Bunun nedeni nüfusla ilişkili. Atalarımızın Orta Afrika'da avcı-toplayıcı olduğu zamanlarda, insanlar küçük –belki 30 ila 60 kişilik– gruplar halinde yaşıyordu ve uçsuz bucaksız savana uzak aralıklarla yayılmışlardı. 300 bin yıl önce *Homo sapiens* ortaya çıkana kadar, yaklaşık 2 milyon yıl süresince böyle yaşadılar. Aşağı yukarı on bin yıl geriye uzanan insan medeniyetleri, devasa tarihöncesi geçmişimize kıyasla bir noktadan ibaret. O uzun dönem, bugün olduğumuz insanı biçimlendirdi.

Atalarımız kendilerine yetiyordu. Bolluk zamanlarında erkekler grubu besleyebilecek kadar avı eve getirirdi; kadınlar da meyve, yemiş ve bitki toplardı. Kıtlık zamanlarında ise insanlar zor durumda kalıyordu. Avcılar av bulmak için tüm gücünü tüketirdi. İyi beslenemeyen kadınların menstrüasyonu durur, sütleri kesilirdi. En kötüsü de şiddetli kuraklık sürdüğünde, tüm bir grup arkalarında iz bırakmadan silinip giderdi. Sırtlanlar ve akbabalar onlardan artakalanlara üşüşürdü.

Fakat çağdaş bakış açımızdan, bu güvencesiz varoluşun iyi bir yanı vardı: Salgınlar yoktu. Atalarımız yaygın enfeksiyonlardan muzdaripti: kronik, öldürmeyen sıkıntılar olan parazit solucanlar ve ekvator frengisi (*yaws*) gibi. Salgın hastalık yoktu çünkü küçük kabileler bütünüyle yalıtılmıştı; zararlı bakterileri veya virüsleri topluluklarına getirecek komşuları yoktu. Ola ki bulaşıcı hastalık taşıyan tek bir birey yerleşim yerlerine denk gelirse, ya hiçbir şey olmazdı, ya herkes hastalanıp ölürdü ya da birkaç kişi hasta olurken diğerleri bağışıklık kazanırdı. Ama sonrasında patojenin gidebileceği hiçbir yer yoktu. Bulaşabileceği yeni konak yoktu. Patojen kısılıp kalır ve tümden yok olurdu.

Bununla birlikte, avcı-toplayıcıların başındaki dert, mikropların girebildiği bekleme (latans) süreciydi.* Çağlar önce, verem ve birkaç başka tanıdık patojen bu stratejiyi geliştirdi. Böylece bir kuşağı enfekte edip, ardından sessiz bir bekleyişe geçerek, daha sonra yeni

* Bekleme (latans) sürecinde mikrop konak içinde varlığına ilişkin hiçbir işaret göstermez. –*ç.n.*

kuşakları enfekte edebiliyorlardı; bu da etrafta bulaşılacak yeni konak olmadığında ne olacağı sorusunu ortadan kaldırıyordu.

Suçiçeği de başka bir latans örneği sergiler. Eğer çoğu çocuk gibi solunum yoluyla varicella-zoster virüsünü kaptıysanız, kısa süre sonra ateşiniz çıkmış ve ardından vücudunuzun her yanını kaplayan kabarık döküntüler ortaya çıkmıştır. Birkaç gün sonra döküntüler geçmeye başlamış, iki hafta içinde de normale dönmüşsünüzdür. Ender rastlanan istisnalar dışında, suçiçeği geçiren bir çocuk varicella-zoster virüsüne karşı ömür boyu sürecek bir bağışıklık kazanmış olur. Hikâye burada biter; daha doğrusu, bitmiş gibi görünür. Ama virüs uyanıklık yapar. Omurganız boyunca uzanan sinir hücrelerinin içinde ve başınızdaki eşdeğer konumlarda inzivaya çekilir. Virüs bu şekilde onlarca yıl boyu dayanır; sessizce, gizlice, hiçbir sıkıntı yaratmadan.

Sonra bir gün, altmışlı, yetmişli ya da seksenli yaşlarınıza vardığınızda, vücudunuzun bir yanındaki kaburga kemiğinizin altında karıncalanma hissedersiniz. Ertesi gün, kaburga kemiğinizin hattını izleyen bir döküntü dikkatinizi çeker. Yakından baktığınızda, döküntülerin çocukken suçiçeği olduğunuzdakiler gibi kabarık olduğunu görürsünüz; sadece bu kez belli bir bölgededir. Zona olmuşsunuzdur; yani doktorların tabiriyle "herpes zoster".

Genel olarak, yaşlandıkça zona olma olasılığınız artar. Onlarca yıl boyu, bağışıklık sisteminiz virüsü kontrol altında tutabilmiştir ama sisteminiz yaşla birlikte zayıflayınca virüs artık baskılanamaz ve ortaya çıkar; zona olarak. Zona kabarcıkları yaşlı konaklarında patlayınca, virüs havaya yayılır; oradan da henüz bağışıklık kazanmamış bir çocuğu enfekte edebilir.

Döngü böyle sürüp gider. Bu yöntemle, varicella-zoster bütün bir kuşağı atlayabilir. Küçük bir toplulukta onlarca yıl boyu hiç akut (ani gelişen) enfeksiyon vakası olmamasına karşın, virüs herhangi bir anda "dirilebilir" ve son etkin bulaşmadan beri geçen yıllarda doğan, bağışıklığı olmayan yeni insan grubunun tümüne bulaşabilir. İnsanlara iyi uyumlanmış virüsün bulaşmak için iki fırsatı olur: suçiçeği geçirmekte olan bir çocuktan veya suçiçeği geçirdikten çok sonra zona olan yaşlı bir akrabadan. Bulaş, bekle, bulaş; atalarımı-

zın Afrika savanalarında avcı-toplayıcı küçük gruplar halinde yaşadığı uzun dönem sırasında, başarıyı optimize etmiş olan bir stratejidir bu.

Vereme yol açan bakteri de benzer biçimde bulaşır; hem akut olarak, hem de genellikle ileri yaştaki birinde beklemede olan (latent) bir enfeksiyonun yeniden etkinleşmesinin ardından. Bu da, tarihöncesi geçmişimizdeki küçük ve yalıtılmış popülasyonlarda, söz konusu bakterinin hayatta kalmasını optimize etti. Ama sonradan insan toplulukları büyüyünce, verem patlama yaptı.

Küçük topluluklar artık birer istisna. 10 bin yıl kadar önce, çiftçiliğin* icadı yiyecek bulma sorununu ortadan kaldırdı. Toplulukların nüfusu hızla arttı. Ticaret gelişti. Kasabalar büyüyerek kentlere dönüştü ve kalabalıklık sıradan bir durum oldu. İşte salgın hastalıklar da o zaman artmaya başladı.[4]

Kızamık, kalabalık hastalığı denen böyle hastalıkların işleyişini gösteren en tanıdık örnektir. Salgınlar sıklıkla dalgalar halinde olur ve neredeyse herkes kapana kadar insandan insana hızla bulaşır. Kısa süre içinde ya sağ kalırsınız ya da ölürsünüz. Kızamık söz konusu olduğunda, sağ kalanlarda antikorlar oluşur ve ömürlerinin geri kalanı boyunca bağışık kalırlar.

Rubeola virüsünün yol açtığı kızamık, insanlığın karşılaştığı en bulaşıcı hastalık olup, %95'in üzerinde bir enfeksiyon oranına sahiptir. Buna karşın, yeni bir grip suşu, ilk kez kapanların üçte biri ila yarısını enfekte edebilir.[5] Afrika'da öğrenci olarak çalıştığım sırada, kızamık geçiren pek çok çocuk gördüm. Tipik olarak yüksek ateş, boğaz ağrısı, göz kızarıklığı ve şiddetli öksürük oluyordu. Öksürük virüsün havaya karışmasını sağladığından, hastalığın yayılmasında çok etkiliydi. Önceden virüs kapmamış her çocuk hemen enfekte oluyordu. Öksürük ve burun akıntısıyla geçen yaklaşık bir haftanın sonunda, kulak arkasında karakteristik bir döküntü başlayıp vücuda yayılırdı: kızamık. Artık gelişmiş ülkelerde çocuklara aşı yapılıyor ama Afrika ve dünyanın diğer az gelişmiş bölgeleri geride kalıyor. 2011 yılında, dünya çapında kızamıktan ölüm vakala-

* Çiftçilik hem tarımı hem de hayvancılığı kapsar. –*ç.n.*

rının sayısı 158.000 idi;* yani her gün, çoğu çocuk olan 432 insan kızamıktan öldü; saat başı 18 kişi de denebilir.[6]

Kızamık virüsünün sağ kalabilmesi için her hafta ya da iki haftada bir, bağışıklığı olmayan yeni birine denk gelmesi gerekir. Ponzi şemasındaki** gibi, düzenli olarak yeni birilerine bulaşması lazımdır. Aslında kızamığın hayatta tutulabilmesi, ancak 500.000 kişilik bir bulaştırıcı insan popülasyonuyla olanaklı olur.[7] Böylesi koşullarda %3'lük bir doğum oranı, yılda 15.000 bağışıklığı olmayan yeni çocuk demektir ki bu da yıldan yıla kızamık aktarımını garantiler. Fakat biz 500.000 kişilik bulaştırıcı popülasyonlarına ve dolayısıyla olanak tanıdıkları salgınlara sadece 10.000 yıldır sahibiz. O halde kızamık, hayvanlardan insanlara tarihöncesinde birden fazla kez sıçramış olabilir; yeterli nüfus olmayınca da yok olup gitmiştir.

Örnek olarak, Kuzey Atlantik'teki Faroe Adaları gibi birçok ada, bir zamanlar onlarca yıl boyu kızamıktan uzak kaldı. Ama 1846' da olduğu gibi, gemiyle enfekte bir kişi gelince, kızamık virüsü hızla insandan insana yayıldı.[8] Herkes hastalığı kaptı. Benzer bir salgın da bir denizcinin kızamık getirmesiyle, 18. yüzyılın ortalarında Hawaii'de yaşandı. Ateşten yanan insanlar serinlemek için kendilerini okyanusa atsa da işe yaramıyordu. Salgın bittiğinde her beş kişiden biri ölmüştü. Virüs de ölüp gitti ama yıllar sonra gemiyle tekrar döndü.

Kentlerin artışı başka ikilemler de doğurdu. Yiyecek depolamamız gerekliydi, bu da aç haşereler ile onların parazitlerini çekti. Artıklarla beslenen sıçanlar gibi hayvanlar, tahıl ambarlarımızı ve çöp yığınlarımızı ziyarete gelmeye başladı.[9] Böylece sıçanların üzerindeki pirelerden geçen ve *Yersinia pestis* bakterisinin neden olduğu hıyarcıklı veba ortaya çıktı. Kara Ölüm denen bu salgın, 1347'de

* Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 2021'de dünya çapında kızamık nedeniyle 128.000 can kaybı olduğu tahmin ediliyor. Kızamık vakalarının bir süre düşüş gösterdikten sonra –aşı uygulamalarının aksaması sonucunda– yükselişe geçmiş olabileceği belirtiliyor: https://www.who.int/news/item/23-11-2022-nearly-40-million-children-are-dangerously-susceptible-to-growing-measles-threat. – *y.n.*

** Ponzi şemasına yeni katılımcı eklenmesi durduğu anda sistem çöker. –*ç.n.*

Avrupa'da patlak verdi ve on yıl içinde nüfusun dörtte biri ila üçte birini sildi. Salgın bir kere başladıktan sonra sıçanlar olmadan da yayılabilir duruma geldi, zira enfekte pireler insandan insana zıplıyor, veba zatürresi olan insanlar da öksürerek hastalığı başkalarına bulaştırıyorlardı.

Veba, 1993'te Zaire'deki Kinşasa'da ansızın belirdi.[10] Yıllar süren savaş ve yolsuzluk, hükümeti para basmaya itmişti. Bunun sonucunda hiperenflasyon oluştu. İnsanlar o gün ne alabiliyorsa alıyordu çünkü ertesi gün her şey daha pahalı olacaktı. Dolayısıyla epeyce tahıl depoluyorlardı. Hayatta kalma umuduyla girişilen bu eylem, sıçanlara ve evlere taşıdıkları vebaya davetiye çıkardı.

Sanayi Devrimi popülasyonların hızla artmasına yol açtı ve insandan insana bulaşan çok sayıda hastalık kötüleşti. Streptokokun neden olduğu kızıl, difteri, tifo, verem, hepsi birden kalabalık kentleri kırıp geçirdi. 1900 yılında verem ABD'deki bir numaralı ölüm nedeniydi. İçme suyuna kanalizasyonun karışmasıyla yayılan ishalli hastalıklar, sayıları giderek artan risk altındaki insanları hasta etti. Çocukların %20'si ishalli hastalıklar, boğmaca, difteri, kızıl ve başka salgın hastalıklar yüzünden beş yaşını göremiyordu.[11]

Kasaba ve kentlerin giderek büyümesi, ulaşım ve ticaret yoluyla daha sıkı temaslar kurulması sonucunda, yerel –endemik* ya da latent yani beklemede olan– mikroorganizmalarımıza, sağ kalmak için geniş bulaştırıcı popülasyonlara gereksinimleri olan çok sayıda epidemik (salgına yol açan) patojen eklendi ve bu patojenler hızla çoğaldı. Asıl sorun yaratanlar, insanları –özellikle de çocukları– öldüren ve sakat bırakanlar bunlardı. Çok uzun zamandır var olan veremde bile virülans ve bulaşma kolaylığı açısından seçilmiş suşlar evrildi. Tüm bu patojenler beraberce, insan sürümüzü muazzam ölçüde seyreltti. Zengin de olsa yoksul da olsa, hiçbir aile bundan muaf değildi. İnsanlar salgından kurtulmak için sadece dua edebiliyordu. 19. yüzyılın sonlarına ve 20. yüzyılın başlarına kadar durumda pek bir iyileşme olmadı; derken halk sağlığını korumaya yönelik ilk

* Endemik hastalıklar, dışarıdan bir müdahale olmaksızın bir toplumda sabit bir oranda varlığını sürdüren bulaşıcı hastalıklardır. –*y.n.*

uygulamalar hayata geçirilmeye ve onu takiben aşılar geliştirilmeye başlandı. Ortaklaşa gayret ve büyük bir uluslararası çaba sonucunda aşılar çiçek hastalığını yeryüzünden sildi, çocuk felcini ciddi ölçüde azalttı, kızamık salgınlarının da önünü kesti. Patojenlere karşı savaşın diğer inanılmaz gelişmesi, antibiyotiklerin nihayet keşfedilmesiyle oldu.

5
Mucize İlaçlar

1980 YILININ BİR İLKBAHAR sabahında arabamla işe giderken, Atlanta'da hava soğuktu. İki ayı aşkın süredir uzakta, Bangladeş ve Hindistan'ın sıcak bölgelerinde çalıştıktan sonra Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne (HKÖM) geri dönmüş olmaktan dolayı rahatlamıştım. Ofis beni alışıldık şekilde karşıladı; büyük gönderi yığınları, düzene sokulacak bir sürü şey vardı, fakat öğleden sonra her yanım ağrımaya başladı. Uçuş sersemliği (*jetlag*) olabileceğini düşündüm; önceki gece gelmiştim. Ama kendimi çok kötü hissediyordum. Alnım sıcaktı. Bir saat kadar sonra, eve gitmeye karar verdim. Uçakta veya İngiltere'deki uzun süreli aktarma bekleyişinde grip kapmış olabilirdim. En son ne zaman çalışamayacak kadar hasta hissettiğimi hatırlamıyordum. Yatağa girme zamanıydı; sabah olduğunda daha iyi hissedeceğimi düşündüm.

Ama ertesi sabah daha iyi durumda değildim. Ateşim 38°C'ye çıkmıştı. HKÖM'de çalışan bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak, sıtmanın bir grip vakası gibi başlayabileceğini biliyordum: ateş, baş ağrısı, vücut ağrıları, kas hassasiyeti. Sıtmaya yakalanmış olabilir miydim? Gezginlerin sıtmadan ölmesinin nedeni, tanı konmamış olması ve tedavide geç kalınması olabiliyordu. İnsanlar grip olduklarını sanıyordu. Bunu düşünerek HKÖM'deki çalışma arkadaşlarımdan birini, Parazit Hastalıkları Bölümü'nden Dr. Isabel Guerrero'yu aradım. Sıtma olup olmadığımı anlamak için kan testi yaptırmak istiyordum.

"Hemen oraya geliyorum," dedi Isabel.

Yarım saat içinde evde, başucumdaydı ve parmağımın ucundan bir damla kan alıp, sonuçları bildirmek için arayacağını söyledi.

Bir saat kadar sonra aradı. "Sıtma kapmamışsın."

Böylece içim rahatladı, gribin geçmesini beklemeye hazırdım. O sırada, hafiften öksürmeye başlamıştım.

Sonraki sabah, çarşamba günü, hâlâ hastaydım. Çok kötü hissetmiyordum ama hâlâ ateşim vardı. Eşim, enfeksiyon hastalıkları uzmanı olan Dr. Carl Perlino'ya gitmeye beni ikna etti. Muayene oldum; ateşim dışında (o da doktorun ofisinde her nasılsa düşmüştü) iyi çıktım. Kan testlerim bile sorunsuzdu.

Ertesi gün yani perşembe, hâlâ ateşim ve hafif öksürüğüm vardı. Tüm günü yatakta geçirmiştim ve gece gerçekçi bir kâbus gördüm. Beni kovalayan kimdi bilmiyorum ama soğuk terler içinde uyandım. Çarşaf sırılsıklam olmuştu. Sayıklar vaziyette olsam bile, bir anda neyim olduğunu anlamıştım: tifo! İnsan atıklarının sıklıkla yiyeceklere bulaştığı Bangladeş ve Hindistan'a seyahat, döndükten bir hafta kadar sonra başlayan belirtiler, günler boyu süren ve kötüleşmekte olan ateş, muğlak semptomlar. Mutlaka o olmalıydı.

Sabah olduğunda çok halsizdim. Ateşim 40°C'ye çıkmıştı. Gömleğimi düğmeleyecek ya da arabada cama yaslanmadan dik oturacak gücüm yoktu. Eğer antibiyotiklerle tedavi edilmezsem, %10 ila 20 civarında ölme olasılığım olduğunu biliyordum. Ağrılar içindeydim, ter döküyordum, güçsüzdüm, günlerdir bir şey yememiş olmama rağmen iştahsızdım; ciddi şekilde hasta olduğumu biliyordum. O muhteşem ilkbahar sabahında, çiçek açan manolyalarla dolu bir caddeden arabayla geçtiğimiz sırada, 31 yaşında ölürsem çok yazık olacağını düşündüm.

Doktorun ofisine girdiğimizde, büzülmüş ve titrer bir haldeydim. Beni tekerlekli sandalyeye oturtmak zorunda kaldılar. En büyük korkum, Dr. Perlino'nun ne kadar hasta olduğumu anlamayıp beni eve göndermesiydi. Durum ironikti; hastanelerin mümkün mertebe uzak durulması gereken tehlikeli yerler olduğunu biliyordum – insanlar yataktan düşebilir, yanlış ilaçlar alabilir, yeni enfeksiyonlar kapabilirdi. Ama hastaneye yatmaktan, tedaviye başlamaktan, eve gitmemekten başka çarem yoktu.

Neyse ki Dr. Perlino bana şöyle bir baktı ve hemen hastaneye yatırdı. Bir diğer ironi de HKÖM'deki asıl görevim icabı, ABD'nin *Salmonella* izleme görevlisi olmamdı. Hastalar ve *Salmonella* vakaları hakkında fikir almak için ülkenin her yanındaki doktorlar beni arardı. Burada da doktorum hangi antibiyotikle tedavi olmam gerektiğini bana sordu. Tifonun başlıca nedeni olan *Salmonella typhi*'nin, penisilinin gelişmiş bir biçimi olan ampisilin ile tedavi edilebildiğini biliyordum. Ampisilin milyonlarca insan için hayat kurtarıcıydı. Ama büyük bir sorun vardı: O kadar çok kullanılmıştı ki, 1980 yılına gelindiğinde *S. typhi*'nin çoğu suşu dirençli duruma gelmişti. Ampisilin bütünüyle etkisiz kalabilirdi.

Bu yüzden onun yerine, bir sülfa ilacın* kotrimoksazol adlı daha yeni bir formülasyonunu önerdim. 1960'larda geliştirilmiş iki etken maddenin bileşimiydi ve *S. typhi*'ye karşı hâlâ büyük ölçüde etkiliydi (gerçi sonradan ona karşı da direnç gelişecekti). Belli ki, yüksek ateşime rağmen hâlâ sağlıklı düşünebiliyordum. Tifo konusunda yanılıyor olsam bile o kadar şiddetli hastaydım ki, kan dolaşımıma yayılan başka tür bir bakteri olma olasılığına karşı doktorlar beni bir şeyle tedavi etmek zorundaydı.

Tıp öğrencileri gelip, kültür laboratuvarına götürmek için benden kan aldı. Eğer tifoya yakalanmışsam, petri kabında *Salmonella typhi* belirecekti. Sonra kotrimoksazol içeren bir sıvı torbası takıp, damardan vermeye başladılar. İşlerin yoluna girmeye başladığını biliyordum. Her saat, ölme olasılığım azalıyordu. Antibakteriyel ilaçların 1930'lardaki keşfiyle başlayan bir mucizeydi bu.

Uzunca bir süre uyudum. Ama ertesi sabah daha iyi durumda değildim. Hâlâ ağrılı ve sefil bir halde ekibe sordum: "Kan örneklerinde ne çıktı?"

"Hiçbir şey görünmüyor."

Kendime koyduğum tanı yanlış olabilir miydi? Tifo değil miydi? Ama örnekler alınalı sadece 12 saat kadar olmuştu; yani belki de henüz erkendi. Hem hasta hem de uzman doktor olmak gibi tuhaf bir

* Sülfa ilaçlar kükürt elementi içerir ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkilidir. *–ç.n.*

konumda bulunduğumdan, tedaviye devam etmeyi önerdim ve onlar da kabul etti.

Sonraki sabah ekip odama geldi. "Örnekler pozitif. Kanınızda *Salmonella* var. Mikroplar gözlendi."

Yani sonuç olarak tifoya yakalanmıştım.

Ertesi gün küçük bir sürprizle karşılaştık. Mikroplar, tifonun alışıldık nedeni olan *Salmonella typhi* değildi; *Salmonella paratyphi A* idi; yani aslında *S. typhi*'nin ikiz kardeşi. Ama ders kitaplarına bakılırsa vakalar ayırt edilemeyecek ölçüde benzerdi ve bence de öyleydi.

Tedavi sayesinde, birkaç komplikasyonla paçayı sıyırıp, günden güne iyileşmeye başladım. Bir hafta sonra taburcu oldum ve işe dönmeden önce de bir haftayı evde geçirdim. Bir hafta hasta halde evde, bir hafta hastanede, bir hafta yine evde toparlanma süreciyle geçmişti; bu ciddi bir hastalıktı. Eğer kotrimoksazol olmasa ne olurdu diye düşününce ürperdim.

Birkaç yıl sonra, uzun yıllar Asya'da çalışmış olan bir meslektaşımla konuşuyordum. Ona, hastalığımdan önceki haftalardaki beslenme düzenimde, hatırladığım kadarıyla tek bir düşüncesiz davranış olduğunu söyledim. Sıcak bir Bombay gecesinde dışarıda dolaşırken, dilimlenmiş karpuz satan bir seyyar satıcı görmüştüm. Tezgâhı pek iç açıcı görünmüyordu; o yüzden bana kesilmemiş bir karpuzdan bir dilim vermesini istemiştim. Bunun beni koruyacağını düşünmüştüm. Hastalanmaya başlamadan yaklaşık dokuz gün önce olmuştu bu; yani neredeyse klasik bir kuluçka dönemi.

"Tabii ya," dedi meslektaşım. "Tabii ki karpuzdandır. Hindistan'da karpuz ağırlığına göre satılır. Onun için çiftçiler karpuzların içine su basıyor; ağırlaşsınlar diye. Suyu da tarlaların yakınlarındaki nehirlerden ve akıntılardan alıyorlar."

Bunu düşününce midem altüst oldu. Suya insan atığı bulaşmıştı. Bir tifo taşıyıcısının dışkısının bulaştığı yiyeceği yer ya da suyu içerseniz tifo olursunuz. Aklıma en ünlü taşıyıcı olan Mary Mallon geldi. Tifolu Mary olarak tanınan bu kişi, 1900 yılı civarında New York yakınlarındaki varlıklı ailelere aşçılık yapan İrlandalı genç bir göçmendi. Çalıştığı evde çıkan bir tifo salgınından sonra başka bir

ailenin yanına geçmişti. Sonra orada da bir salgın çıktı; ardından geçtiği evde yine salgın çıktı. Salgınlara kendisinin neden olduğunun farkında olup olmadığı net değil. O günlerde etrafta çok fazla tifo vakası vardı; hastane koğuşları hastalarla doluydu ve o dönemde hastaların dörtte biri ölüyordu. George Soper adında başarılı bir tıbbi dedektif, salgının izini Mary'ye kadar sürerek ondan aşçı olarak çalışmama sözü aldı. Kadın tifo taşıyıcısıydı: Kendisini bütünüyle sağlıklı hissediyordu ve gerçekten de sağlıklıydı. Taşıyıcılar hasta değildir; sadece organizmayı yayarlar.

Mary önceki vakalarla ilgisi olduğunu kabul etmedi ve kısa süre sonra sözünden döndü. En sonunda yeni bir dizi salgın çıktı. Soper yine onu buldu. İkilem şuydu: Mary gayet iyiydi ama dolu bir silahı kalabalığa doğru rasgele ateşlermişçesine, toplum için tehdit oluşturuyordu. Tifo hafif bir hastalık değildi; pişirdiği yemeklere temas eden insanlardan ölenler olmuştu. En sonunda, bir hâkim hüküm verdi. Mary karantina altında tutulmak üzere New York'un Doğu Nehri'ndeki North Brother Adası'na gönderildi ve yaşamının geri kalanını masum olduğuna yemin ederek, gözetim altında geçirdi. Bugün olsa, safra kesesini alarak ve ona antibiyotik vererek büyük olasılıkla durumunu düzeltebilirdik. Enfekte ettiği insanlar da antibiyotiklerle tedavi olabilirdi; benim olduğum gibi.

Atlanta'dan 12 yıl sonrasına, bir konferansta konuşmamın istendiği Mayıs 1992'ye gelelim. Konferansın konusu, enfeksiyon hastalıklarına ilişkin bilgimizdeki ve tedavideki öne çıkan gelişmelerdi. Benim konuşmam, araştırmalarımızın sonucunda, midede yeni keşfedilmiş bir bakteri olan *Helicobacter pylori* ile yaygın ve tedavisi zor bir tümör olan mide kanseri arasında nasıl bir bağlantı kurduğumuzla ilgiliydi.[1] Onun yeni bir patojen olduğunu düşünmüştük ve insanlar daha fazlasını öğrenmek istiyordu.

Sempozyum, penisilinin ABD'de ilk kez kullanılmasının ellinci yıldönümüne özel olarak, Yale Üniversitesi'nde düzenlenmişti. Moderatör, 1942 yılında düşük yapmış 33 yaşında bir hemşire olan Anne Miller vakasını anlatarak başladı. Miller bir aydır ağır hastaydı; 41 °C'yi bulan bir ateşle sayıklar durumdaydı ve streptokok kaynaklı bir enfeksiyonun vücudunun her yanını ele geçirdiğine dair işaretler

vardı. Lohusa ateşine yakalanmıştı; yani doktorların deyimiyle *puerperal sepsis*. Bu enfeksiyon doğum ya da düşük yapan kadınların ölümüne neden olmasıyla biliniyordu. Miller'ın bilinci gidip geliyordu; ölüme çok yakındı.

İnanılmaz bir şans eseri, doktor penisilinin ilk küçücük paketlerinden birine erişme olanağı buldu; o sıralarda daha piyasaya çıkmamıştı. Uçak ve eyalet polisi yoluyla, ilaç hemen Yale-New Haven Hastanesi'ne yetiştirildi ve hasta yatağındaki Miller'a verildi.

Birkaç saat içinde iyileşme başladı. Miller'ın ateşi düştü, sayıklamalar bitti, yemek yiyebilir hale geldi ve bir ay içinde toparlandı. Mucizenin bilimsel eşdeğeriydi bu. Bütün farkı yaratan, seruma katılan bir çay kaşığı kadar yani 5,5 gram penisilindi. Penisilin bulmak o kadar zordu ki, Miller'ın idrarı New Jersey'deki Merck ilaç şirketine gönderilmek üzere biriktirildi; vücuttan atılan penisilin orada saflaştırılabilir ve başka bir hastada kullanılabilirdi.

Moderatör hikâyenin çarpıcı detaylarını anlatırken herkes büyülenmişçesine dinliyordu. Kimseden çıt çıkmıyordu. Kısa bir duraklamadan sonra moderatör şöyle dedi: "Şimdi, hasta ayağa kalkabilir mi lütfen?"

Etrafa baktım. Üçüncü sırada oturan ince yapılı, zarif, kısa beyaz saçlı, yaşlı bir kadın ayağa kalktı ve ışıldayan gözlerle salona baktı. Anne Miller karşımızdaydı; penisilin mucizesinin verdiği elli yılı daha yaşamış olarak, o sırada seksenlerindeydi. Utangaç gülümseyişi hâlâ gözlerimin önündedir. Doksan yaşındaki ölümüne kadar yedi yıl daha yaşadı.

Anne Miller'ın hayatı kurtarıldığında, tıp bilimi bakteri enfeksiyonlarını nasıl yeneceğini öğrenmeye yeni başlıyordu. Zatürre, menenjit ve çıbanların yanı sıra idrar yolu, kemik, sinüs, göz ve kulaktaki –aslına bakılırsa tüm vücuttaki– enfeksiyonlara, hâlâ geçmişten kalan marjinal ve şaibeli tedavilerle müdahale ediliyordu. George Washington da boğaz enfeksiyonu olduğunda, bir cerrah kan akıtma uygulamasına başvurmuştu. Doktorların bu tedaviye büyük bir inançları vardı ama başkanın vefatını hızlandıran da muhtemelen o oldu. Kan akıtma 20. yüzyılda bile bir tedavi yöntemi olmayı sürdürdü.

Bazı müdahalelerin az da olsa yararı dokunuyordu ama hiçbirinin tam olarak iyileştirdiği yoktu. Pek çok hazır ilacın yan etkileri ise müdahale edilen hastalıktan daha beterdi. Bazıları yüksek dozda arsenik içeriyordu. Cerrahi tekniklerde gelişmeler olsa da, enfeksiyon hep bir endişeydi ve başarılı bir operasyonu felakete dönüştürebilirdi. Batık bir ayak tırnağının alınması, şanssızlık eseri bir ayak ampütasyonuna dönüşebilirdi. Enfekte olmuş bir kalp kapakçığı %100 ölümcüldü; kanserden daha kötüydü.

Amerikan İç Savaşı sırasında tifo ve dizanteriden ölen askerlerin sayısı, vurularak ölenlerinkinden fazlaydı. Hiç kimsenin bağışıklığı yoktu. Kaliforniya valisinin oğlu olan ve adına üniversite kurulan Leland Stanford Jr. İtalya'da tifodan ölmüştü. 15 yaşındaydı. Birinci Dünya Savaşı sırasında dizanteri ve tifüs, çarpışmadan daha çok can aldı. 1918 ve 1919'da Büyük İspanyol Gribi dünyaya yayılıp, neredeyse dünya nüfusunun çeyreğini oluşturan 500 milyon insanı enfekte etti; çoğunlukla bakteri kaynaklı zatürreye bağlı olarak oluşan komplikasyonlar dolayısıyla 20 milyon ila 40 milyon kişinin ölümüne neden oldu.

Biliminsanları 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında, enfeksiyon hastalıklarıyla mücadele etmek için canla başla çalıştı. Onlara kılavuzluk eden tek bir ışık vardı: mikrop kuramı; yani çoğu hastalığa mikroorganizmaların, özellikle de bakterilerin varlığının ve etkinliğinin neden olduğu düşüncesi.

Alanlarının devleri olan bir avuç parlak biliminsanı bu yolda öncülük etti. 1857'de Fransız kimyacı Louis Pasteur, fermentasyona ve kokuşmaya havada uçuşan görünmeyen organizmaların neden olduğunu ortaya koydu. Etin çürümesine mikropların yol açtığını ve hastalığın vücutta mikropların çoğalmasıyla açıklanabileceğini gösterdi. Ellerin yıkanmasını gerekli kılarak lohusa ateşine bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltan Macar doktor Ignatz Semmelweis'ın ardından, İngiliz doktor Joseph Lister yeni temizlik ilkeleri getirerek cerrahide devrim yarattı. Pasteur'den esinlenerek, enfeksiyonlu yaraları, karbolik asit (antiseptik özellikleri olan bir çeşit kömür katranı) emdirdiği sargılarla sardı ve iyileşmelerini hızlandırdı. Alman doktor Robert Koch ise belli bir mikroorganizmanın belli bir hasta-

lığa neden olup olmadığını değerlendirecek yöntemler geliştirdi; bu ölçütler günümüzde Koch postulatları olarak biliniyor. Kendisi ayrıca verem ve koleraya yol açan bakterileri mikroskop altında görülebilir kılmak için boyar maddeler de geliştirdi.

Ancak mikrop kuramı sağlık önlemlerinin gelişmesine ve hastalıkların daha iyi anlaşılmasına götürmekle beraber, tedavide devrim yaratmadı. Bakterileri sırf görebilmenin ve çoğaltabilmenin olanaklı olması, onları öldürecek yollar bulmanın kolay olacağı anlamına gelmiyordu. Koch'un bakteriyoloji laboratuvarında çalışan bir diğer öncü olan Paul Ehrlich, belli mikropları boyayacak ve sonra da ikinci bir darbeyle, onlara tutunup öldürecek "sihirli kurşunlar" –boyar maddeler, zehirler ve ağır metaller– arıyordu.

Ama patojenleri yok edecek canlı organizmalar bulmak için doğal dünyaya bakmak kimsenin aklına gelmemişti. Nasıl gelsindi ki? Mikrop dünyasının baş döndüren çeşitliliği daha yeni yeni anlaşılıyor.

Londra'daki St. Mary Hastanesi'nde çalışan Alexander Fleming (kendisi papyon takmayı seven bir İskoçtu) dünyayı değiştiren bir keşif yaptığı sırada, bilim camiasının zihniyeti böyleydi. O zamanlar çoğu kişinin yapmakta olduğu gibi, Fleming de bakterileri öldürmek için yollar arıyordu. Klasik olarak tasarlanmış deneylerde, petri kapları denen sığ, dairesel, saydam kaplara jölemsi bir yetiştirme ortamı (agar ve ısıtılmış kan) koyuyordu; sonra da ortama bakterileri ekliyordu. Çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük olan bakteriler, suyosunlarından elde edilen jölemsi agara bayılıyor, yedikçe bölünüyorlardı. En sonunda, milyonlarca bakteriden oluşan yığınlar, çıplak gözle görülebilen bir koloni meydana getiriyordu. Levhaları bir gece sıcak bir kuluçka makinesinde tuttuktan sonra, Fleming kocaman, net bir şekilde görülebilen, altın renkli *Staphylococcus aureus* kolonileri ve başka bakteriler yetiştirmeyi başarmıştı; onları akyuvarlardan ve tükürükten türettiği enzimlerle öldürmeyi deneyecekti.[2]

Ağustos 1928'de Fleming Fransa gezisine çıktı. Eylül başında döndüğünde, atmayı ihmal ettiği birkaç petri kabı buldu. Kaplara Staf eklemişti ve uzakta olduğu bir ay boyunca bu bakteriler laboratuvar masasının üstünde kalmıştı.[3] Fleming artık kullanılmaz du-

ruma gelmiş olan levhaları çöpe atarken, içlerinden biri gözüne takıldı. Levhada mavimsi yeşil renkte, tüylenmiş bir benek vardı; onun olağan ekmek küfü *Penicillium* olduğunu fark etti. Altın renkli sık Staf çayırlığının yani milyarlarca bakteri hücresinden oluşan ve levhanın üzerini boydan boya kaplayan ince katmanın, küfün yakınlarında mevcut olmadığını gördü. Küfün çevresinde bir çeşit hale vardı; bu hale, ortamda bulunan ve Staf yetişmesini engelleyen bir şey nedeniyle oluşmuştu.

Fleming'in eğitimli gözleri, ne olduğunu hemen anladı. Bir çeşit mantar olan küf de agar severdi; bu küfün ürettiği bir madde, agarın içine yayılıp stafilokokları öldürmüştü. Tespit edilen ilk gerçek antibiyotik olan bu madde, bakteriyel hücreleri eritiyordu, tıpkı Fleming'in yıllar önceki deneylerinde tükürüğün içinde keşfettiği lizozim enziminin yaptığı gibi. Böylece bakterilerin kökünü kazımıştı. Fleming, elindeki "küf suyunun" bir enzim içerdiğini düşündü (lizozim gibi); ancak sonradan öğrendi ki madde enzim değildi. Ama yine de bakterilerin hücre duvarı inşa etmelerini engelleyerek patlamalarına yol açıyordu.

Mucize küfün *Penicillium notatum* olduğu tespit edildi. Aslında *Penicillium* küflerinin antibakteriyel etkisi 17. yüzyıldan beri biliniyordu ama Fleming'in ya da onun çağdaşı olan başka herhangi bir doktorun bundan haberi yoktu. Antik Mısırlılar, Çinliler ve Orta Amerika Yerlilerinin hepsi de enfeksiyonlu yaraları tedavide küfleri kullanırdı.[4] Fleming'in bu mantarı geleneksel bir tedavi yöntemi olmaktan çıkarıp bilimin gündemine taşımasını sağlayan şey ise onun bir biliminsanı olarak aldığı eğitim oldu.

Sonraki aylarda Fleming, küfü sıvı besin ortamında yetiştirip, bu sıvıyı süzüp, antibakteriyel etkinliği zengin bir akışkan elde etmeyi başardı. Ona penisilin adını verdi. Ancak yeterli miktarda penisilin elde etmenin önünde çok sayıda engel vardı. Her *P. notatum* suşu penisilin üretmiyordu. Petri kabına düşen bakteri penisilin ürettiği için Fleming şanslıydı ama çıkan ürün çok az, bozulabilir, kısa ömürlü ve yavaş etkir özellikte kaldı. Penisilini tıbbi açıdan kullanışlı kılacak yollar bulamayan Fleming pes etti. Elde ettiği sonuçları yayımladıktan ve bazı ham özütleri birkaç hasta üzerinde deneyip, belirgin

herhangi bir etki olmadığını gördükten sonra keşfinin uygulama açısından bir önemi olmadığı kanısına vardı.[5]

Ama başkalarının ilgisi uyanmıştı. Birkaç yıl sonra, Almanya'da aspirin ve tekstil renklendirme için boyar madde üreten dev I. G. Farben kimyasal madde şirketinde çalışan bir kimyacı, bakterilerin çoğalmasını önleyecek bir boyar madde arayışına girdi. 1932'de Gerhard Domagk, tümüyle sentetik bir antibakteriyel etken içeren (Prontosil adlı) kırmızı bir boyar madde keşfetti – ilk sülfonamid.[6] Ardından ilgili sülfa ilaçlar sınıfı geldi. Bunlar bakterilere karşı sürdürülebilir ve yeniden üretilebilir etkinliği olan ilk maddelerdi ve yan etkileriyle insanlara zarar verecek kadar zehirli değillerdi. Sonraki birkaç yıl içinde, doktorlar enfeksiyonları tedavi etmek için sülfa ilaçları kullanmaya başladı. Ama bu ilaçların etkinlik yelpazesi sınırlıydı. İyilerdi ama yeterince iyi değil.[7]

İkinci Dünya Savaşı'nın çıkmasıyla birlikte, antibakteriyel madde gereksinimi aciliyet kazandı. Binlerce askerin kaderinde savaş yaralarından, komplikasyonlu zatürreden ve mide, idrar yolu, cilt enfeksiyonlarından ölmek vardı. 1940'ta Oxford Üniversitesi Sir William Dunn Patoloji Okulu'ndan Howard Florey ve Ernst Chain önderliğindeki bir ekip, Fleming'in penisilinini tozlu raflardan aldı ve ondan çok miktarda üretme yöntemleri bulmak için kolları sıvadı. Londra bombalanmakta olduğundan, projelerini New York'taki Rockefeller Vakfı'na taşıdılar ve orada bölgedeki birkaç ilaç şirketiyle tanıştılar. Şirketler biliminsanlarına hemen kucak açmadı çünkü penisilinin, deney aşamasının çok başlarında olduğunu biliyorlardı. Çıkan ürün, bir mililitre kültür besin sıvısı başına 4 birimi nadiren aşıyordu; yani deyim yerindeyse devede kulaktı.

Böylece Britanyalı biliminsanları çalışmalarını Illinois'daki Peoria'ya taşıdı. Orada bulunan Kuzey Bölgesel Araştırma Laboratuvarı'nın yeni Fermentasyon Bölümü, yeni mikroorganizmalara kaynak olarak küflerin metabolizmasını (fermentasyonu) kullanmaya ilişkin çalışmalara hız vermekteydi. Çalışanlar deneyimliydi ve azımsanamayacak bir küf koleksiyonları vardı, fakat suşlarından çok azı penisilin üretiyordu ve hiçbiri de bol miktarda üretmiyordu. Onlar da tanıdıkları herkese çağrı yaptı: Bize toprak, küflü tahıl, meyve ve

sebze örnekleri gönderin. Peoria'daki marketleri, fırınları ve peynir dükkânlarını karış karış gezip, mavimsi yeşil küf taşıyan örnekler bulması için bir kadın işe alınmıştı. İşini o kadar iyi yapıyordu ki, ona Küflü Mary adını taktılar. Ama sonunda tarihin akışını değiştiren kişi, küflü bir kavun getiren bir ev hanımı oldu. Bu özel küf, bir mililitre besin sıvısı başına 250 birim penisilin üretiyordu. Mutantlarından* birisi ise mililitre başına 50.000 birimlik seri üretim yapıyordu. Günümüzde var olan tüm penisilin suşları, 1943'teki o küfün torunlarıdır.

Biliminsanları en sonunda, penisilinin bu daha yetkin biçiminden bol miktarda üretmek için yöntemler geliştirdi. Daha sonra Charles Pfizer & Company ilaç şirketi, çok miktarda *Penicillium* küfü yetiştirmenin bir yolu olarak melas (şeker pekmezi) kullandı.[8] Haziran 1944'te Normandiya işgal edilirken, her ay 100 milyar birim üretiliyordu.



Penisilin tıpta bir altın çağ başlattı. Artık ölümcül bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi edecek bir ilaç vardı. Öylesine şaşırtıcı şekilde etkiliydi ki, gerçekten de "mucizevi" olduğu düşünüldü. Bu mucize ilacın yapamayacağı ne vardı ki? Basın bültenleri "mikropların beslenme ve sindirimlerine müdahale edilerek yenildiği yeni bir tıp çağının ABD ve İngiltere'nin askeri hastanelerine hızla yayıldığını" müjdeliyordu.

1943 yılında, *M. tuberculosis*'e karşı etkili olan ilk etken madde –streptomisin– toprak bakterilerinden elde edildi. Ardından diğerleri geldi: tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol ve izoniazid. Hepsi birden antibiyotik çağını başlattı. Yine o dönemde, doğal maddeler üzerinde kimyasal değişiklikler yapılarak yarı-sentetik ilaçların yeni

* Hücreler ikiye bölünerek çoğalırken, DNA'ları da eşlenerek çoğaltılıp o iki yeni hücreye aktarılır. Fakat DNA eşlenmesi sırasında, ana hücrenin DNA'sından farklılaşmalar yaratacak beklenmedik olaylar (mutasyonlar) gerçekleşebilir. Oluşan fark çoğunlukla zararlı (yeni hücrenin yaşamasına olanak tanımayacak) olsa da, bazen zararsız olabilir, ender olarak da yararlı özellikler verebilir. Ana hücreden farklı DNA taşıyan böyle hücrelere "mutant" adı verilir. –*ç.n.*

çeşitleri geliştirildi; yanı sıra bütünüyle sentetik yani doğal olmayan bileşenler de üretildi. Günümüzde, kolaylık olsun diye bu ilaçların hepsine antibiyotik diyoruz fakat aslında antibiyotik bir canlı tarafından başka canlılarla mücadele için üretilmiş maddedir.[9]

O ilk antibiyotikler ve onların ardılları olan ilaçlar, tıbbi uygulamalarda ve dünya sağlığında dönüşüm yarattı. Artık menenjit, kalp kapakçığı enfeksiyonu ve lohusa ateşi gibi önceden ölümcül olan hastalıklar tedavi edilebiliyordu. Kronik kemik enfeksiyonları, çıbanlar ve kızıl önlenebiliyor ve tedavi edilebiliyordu. Veremin önü alınabiliyor ve tedavi edilebiliyordu. Frengi ve belsoğukluğu gibi cinsellikle bulaşan hastalıklar tedavi edilebiliyordu. Benim geçirdiğim paratifo bile, aylar süren hastalık ve büyük ölüm riski olmadan tedavi edilebiliyordu. Tedavi olan kişi patojeni başkalarına yaymayacağından, tedavi aynı zamanda iyi bir hastalık önleme yoluydu.

Cerrahi müdahale daha güvenli duruma geldi. Çok sayıda cerrahi enfeksiyon riskini azaltmak için operasyon öncesinde antibiyotik verilebiliyordu. Eğer enfeksiyon olursa, antibiyotikler kurtarıcı oluyordu. Cerrahlar sayısız sıkıntıyı gidermek için daha sofistike ameliyatlara kalkışabiliyordu; beyin tümörlerini almak, şekli bozuk uzuvları düzeltmek, yarık damarları onarmak gibi. Antibiyotikler olmasaydı açık kalp ameliyatlarının, organ nakillerinin ya da tüp bebeklerin olmayacağı söylenebilir.

Benzer biçimde, kanserle mücadele için kullanılan kemoterapiler sıklıkla vücudun enfeksiyonla savaşma yetisini baskılayarak bakteriyel enfeksiyona yol açar. Antibiyotikler olmadan, lösemilere ve pek çok başka kansere müdahale edilemezdi. Antibiyotiklerin sağladığı koruma olmadan, gereken çok büyük miktarlardaki kemoterapiyi vermek fazlasıyla tehlikeli olurdu.

1950'lerde Çin hükümeti frenginin kökünü kazımaya karar verdi. On milyonlarca insan, penisilinin etkisi uzun süre devam eden bir çeşidiyle tedavi edildi. Bu büyük halk sağlığı kampanyası işe yaradı. Asırlardır süren bela, Çin'de neredeyse bütünüyle ortadan kaldırıldı. Atalardan kalma ona benzer bir hastalık olan ekvator frengisi de, bir dizi benzer kampanyanın ardından Afrika'nın büyük bölümünden başarıyla kazındı.

Peki bu ilaçlar mucizelerini nasıl gerçekleştirdi ve nasıl gerçekleştiriyor? Antibiyotikler üç genel yolla işler. Birincisi, penisilin ve ardıllarının örneğini oluşturduğu gibi, bakterilerin hücre duvarı yapma düzeneğine saldırırlar. Koruyucu duvarlar olmazsa bakteriyel hücreler ölür. İlginç bir şekilde, çoğunlukla intihar ederler: Hücre duvarının yokluğu, bakteriyel harakiriyi tetikler. İntiharlarının biyolojik nedeninin ne olduğundan emin değiliz ama doğa, o antibiyotikleri üretip bu zayıflıktan yararlanabilen *Penicillium* küfü gibi mantarları seçmiş.

İkinci mekanizma, bakteriyel hücrenin tüm önemli işlevlerini yerine getiren proteinlerin bakteri tarafından üretilmesini engellemektir. Bir hücrenin içindeki proteinler canlılık için vazgeçilmezdir. Hücreler besin sindirmek, duvarlarını inşa etmek, üreyebilmek, işgalcilere ve rakiplere karşı savunma yapmak, etrafta dolaşmak için proteinlere gereksinim duyar. Böyle antibiyotikler doğrudan protein üretim mekanizmasını hedef alarak bakterileri sakatlar; insan hücrelerinin protein üretimi üzerinde ise çok az etki yaparlar.

Üçüncüsü ise spesifik olarak bakterilerin bölünüp üreme yetisine müdahale ederek, çoğalmalarını engellemektir. Daha yavaş çoğalmaları tehlikeyi azaltır; böylece konak bir bağışıklık yanıtı oluşturup onlarla daha kolay başa çıkma olanağı bulabilir.

Aslında antibiyotikler, rakip bakterilerin tekerine çomak sokmak isteyen canlı organizmalar –başka bakteriler veya mantarlar– tarafından üretilmiş doğal maddelerdir. Komşu bakteri hücreleri çok sayıda hareketli parçası olan küçük birer makinedir ve çağlar içinde birçok farklı saldırı yöntemi bulmuşlardır. Buna karşılık bakteriler savunma yapmak için de pek çok yol bulmuştur, nitekim bunlar bakterilerin antibiyotik direncinin temelini meydana getirir. Çok eski zamanlardan beri süregelen bir silahlanma yarışıdır bu. Ama biz insanlar için antibiyotikleri geliştirmemiz, atom bombasının icadı gibiydi. Oyunun kurallarını temelinden değiştirdi. İlginçtir, ikisi de aynı dönemde gerçekleşti. 1920'lerin ve 1930'ların bilimsel gelişmeleri 1940'larda kullanım alanı buldu. Tıpkı atom bombası için olduğu gibi, umudumuz antibiyotiklerin her derde deva olmasıydı. Atom bombasının yönelttiği tehdit öylesine büyük olacaktı ki, artık

savaşamayacaktık. Benzer biçimde, antibiyotiklerin gücü bakterileri tümden yenecekti. Her ikisinde de doğruluk payı var ama bu umudu ikisi de gerçekleştiremedi ve asla gerçekleştiremeyecekler. İkisi de birer araçtan ibaret ve insanların birbirlerine açtığı savaşın da, bakterilere açtığı savaşın da temel nedenleri varlıklarını sürdürüyor.

❖

Antibiyotiklerin kullanımı gitgide yaygınlaştıkça birkaç yan etki ortaya çıktı ama çoğu hafifti: birkaç gün süren bağırsak hareketliliği, alerjik bir döküntü. Neredeyse tüm vakalarda, bu sorunlar ilaç bırakılır bırakılmaz bitiyordu. Bir avuç insanın penisiline karşı ciddi, bazen ölümcül olan alerjisi vardı. Ama penisilin alerjisinden ölme riski, yıldırım çarpması riskinden daha düşüktü; hâlâ da öyle. Penisilin büyük ölçüde güvenli bir ilaç.

Olumsuz etkiler oluşturan başka antibiyotikler oldu. Bazıları işitme sinirine zarar veriyordu; bazıları da çocuklarda kullanılamıyordu çünkü dişlerinde lekeler oluşuyordu. 1950'lerde çok yaygın kullanılan bir antibiyotik olan kloramfenikol, anlaşıldı ki ender olarak kemik iliğinin kan hücresi üretme yetisinde baskılamaya neden oluyordu; yaklaşık 40 bin kullanımdan birinde bu ölümcül oluyordu. Çok ciddi enfeksiyonlar söz konusu olduğunda, ilaç alerjisinden böylesine düşük bir ölüm riski, enfeksiyondan ölme riski karşısında sonsuz küçüktü. Ama bazı yerlerde, hafif boğazı ağrıyan yüz binlerce sağlıklı küçük çocuk kloramfenikol ile tedavi edildi. Onlar için riskin yararı aştığı belliydi ve birçok alternatif antibiyotik mevcuttu. Doktorlar kloramfenikol kullanımını neredeyse bütünüyle sonlandırdı. Yine de yıllardır öğrencilerime derim ki, ıssız bir adaya düşüp de yanıma tek bir antibiyotik alabilecek olsam, kloramfenikolü seçerdim; o denli güçlü bir ilaçtır.

Diğer güçlü antibiyotiklerin de bu hemen fark edilenlerin ötesinde yan etkilerinin olabileceği fikri, genel kabulün bir parçası değildi; bu akla bile gelmiyordu. Eğer ilaçların alınmasını izleyen günlerde ve haftalarda ortaya çıkan bir alerji yoksa, tehlikesiz oldukları düşünülüyordu.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından başlayarak günümüze kadar süren neredeyse tüm büyük tıbbi ilerlemeler, antibiyotiklerin kullanımı sayesinde gerçekleşti. Onları kullanmaktan hiçbir zarar gelemezdi; ya da öyle gibi görünüyordu. Bıraktıkları etkiler ise ancak sonradan anlaşılacaktı.

6
Antibiyotiklerin Aşırı Kullanımı

BAŞLANGIÇTAKİ O GÜNLERİN coşkusunu nasıl anlatmalı? Sene 1945. İkinci Dünya Savaşı bitmiş. Büyük kötülüğün güçlerini yenmişiz; daha adaletli bir toplum kurulmuş. Amerikalılar iyimserlikle dolup taşıyor. Bir sürü bebek doğurmanın tam zamanı. Ben de işte o bebeklerden biriydim. Savaştan sonraki beş yılda, Amerikalılar 20 milyon buzdolabı, 21,4 milyon araba ve 5,5 milyon soba satın aldı.[1] O dönem her çeşit başlangıcın yaşandığı bir zamandı: Plastik saklama kabı setleri, gösterişli araba tasarımları, hamburgerciler, televizyon ve tabii ki antibiyotikler yani mucize ilaçlar.

Çok etkili olduklarından ve görünüşte belirgin bir risk taşımadıklarından, hem doktorlar hem de hastalar şunu sormaya başladı: Bu sorunu antibiyotiklerle çözemez miyiz? Örneğin idrar yolu enfeksiyonunu? Sinüs veya diş enfeksiyonlarının verdiği rahatsızlığı ya da ciddi akne problemleri sonucu oluşan cilt bozulmasını hafifletemez miyiz? Bu duruma antibiyotiklerle müdahale edebilir miyiz? Örneğin kistik fibroza? Yanıt çoğu zaman evetti.

Sağladıkları yarar bazen büyüktü; örneğin belli cerrahi işlemlerden önce olası enfeksiyonları önlemek için tedbir olarak antibiyotiklerin kullanılması gibi. Bazen de az bir yarar sağlıyorlardı ama toksiklik açısından bilinen bedel çok düşük olduğundan, azıcık bir fayda için bile kullanmaya değer görülüyorlardı. Örneğin onlarca yıl boyu diş hekimleri, hafif kalp üfürümü olan insanlara, çok uzak bir risk olan kalp kapakçığı enfeksiyonunu önlemek adına rutin olarak antibiyotik verdi.

Zatürre, lohusa ateşi, menenjit ve diğer şiddetli enfeksiyon hastalıkları nedeniyle hastaneye kaldırılan azınlık üzerinde antibiyotiklerin sağladığı yararı sorgulamıyorum. Benim sorguladığım, burun akıntısı ve cilt enfeksiyonu gibi daha az ciddi enfeksiyonlara yakalanmış ve nispeten küçük şikâyetleri olan milyonlarca sağlıklı insan üzerinde kullanılmaları. Sadece ABD'de, bu insanların on milyonlarcasının reçeteşine yıllar boyu antibiyotikler yazıldı.

Kitabın sonraki bölümlerinde görüleceği üzere, çocuklarımız için bu sorun özellikle riskli. Asla öngörmediğimiz şekillerde tehlikeye açık hale geliyorlar.

Antibiyotiklerin savurganca kullanımının en açık örneği, üst solunum yolu enfeksiyonu olarak bilinen yaygın rahatsızlıkta görülüyor. Küçük çocukların ebeveynleri belirtileri çok iyi bilir: boğaz ağrısı, burun akıntısı, nezle, kulak ağrısı, sinüs acısı ve de sefil bir hal. Çocuğun bazen ateşi olur, bazen de olmaz. Çoğu çocuk iki ya da üç yaşına kadar, her yıl birkaç kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirir. Üç yaşına gelene kadar, çocukların %80'e varan bir kısmı en az bir kez akut orta kulak enfeksiyonu geçirir. Çocukların %40'ından fazlası ise yedi yaşına gelene kadar en az altı kez böyle kulak enfeksiyonları geçirir.

Elbette yetişkin olsun çocuk olsun herkes belli aralıklarla üst solunum yolu enfeksiyonu geçirir. Bundan kaçış yok. Toplumsal ağımızın gelişmişliğinin bir sonucu bu. Sürekli olarak, her yanımızda öksüren, aksıran ya da sadece soluyan insanlardan gelen mikroplara maruz kalıyoruz. Bu enfeksiyonlar, birbirimize yakın yaşadığımız sürece bizimle birlikte olacak ki çoğumuz öyle yaşamak isteriz: sevdiklerimizin, dostlarımızın, okul arkadaşlarımızın yanında. Biliminsanları kışı geçirmek için yalıtılmış koloniler halinde Antarktika'ya gittiklerinde, üst solunum yolu enfeksiyonları bir veya iki ay kadar görülüp sonra tümden biter. Avcı-toplayıcılarda olduğu gibi, kapmaya müsait herkes hastalanır ve sonra da enfekte eden mikrobun gidecek bir yeri kalmaz. Enfekte edebileceği yeni konak yoktur. Ancak sonraki uçak ya da gemi, aktarılabilen mikroplarıyla yeni insanları getirdiğinde döngü baştan başlar.

Ama ne var biliyor musunuz? Üst solunum yolu enfeksiyonunun

başlıca nedeni virüslerdir. Vakaların %80'den fazlasının izi sürüldüğünde rinovirüs, astrovirüs, metapnömovirüs ve parainfluenza virüsü gibi egzotik adları olan mikroplarla karşılaşılır. (Bilgisayar virüsü terimi, bu aşırı bulaşıcı insan virüslerinden türetilmiştir.[2]) Bu patojenlerden biriyle enfekte olduğumuzda, nezle ya da grip olduğumuzu söyleriz. Yine de keyifsizlikten sefilliğe uzanan bir yelpazedeki hislerin yaşandığı birkaç günün ardından neredeyse herkes giderek iyileşir. Durum "kendini sınırlar". Geçmek bilmeyen inatçı öksürükler bile hemen her zaman birkaç hafta sonra kendiliğinden kaybolur.[3] Ama bir haftadır öksürüyorsanız ve bitecek gibi de görünmüyorsa, doktorunuzu arayıp şöyle diyebilirsiniz: "Artık yeter. Bana antibiyotik verin." Fakat aslında antibiyotik müdahalesinin bu viral enfeksiyonların sonuçları üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Enfeksiyon hastalıkları söz konusu olduğunda, bakteriler ile virüsler arasında temel bir ayrım yapılır. Bakteriler birer hücredir. Beslenirler, hareket ederler, solunum yaparlar ve ürerler. Bakterilere sevdikleri yiyeceklerle beraber güzel bir yuva verirseniz –bu yuva sıcak bir köşe, bir buzul kütlesi ya da yanardağ olabilir– çoğalırlar.

Buna karşın virüsler çok daha küçük ve basittir. Bir konağa gereksinim duyarlar. Yaşamak için bir hücrenin içinde olmaları gerekir; bu bir insan hücresi, hayvan hücresi, bitki hücresi veya bakteri olabilir. Konak hücrenin düzeneğini, üremeyi de kapsayan kendi amaçları için ele geçirip kullanırlar. Kendi kendilerine çoğalamazlar. Bazen onlarca yıl boyu konak hücrede uykuda kalırlar, bazen de konak hücreyi öldürürler, ya da ikisini birden yaparlar.

Bakterilerden farklı olarak virüslerin hücre duvarı olmadığından, penisilin gibi antibiyotikler onları etkilemez. Virüslerin protein sentezi konaklarının protein sentezine bağlı olduğundan, virüsü baskılamak için konağı baskılamanız gerekir. Virüsler insan hücrelerine parazit olarak yerleştiğinde –nezle, uçuk (herpes), grip ve birçok başka enfeksiyonda olduğu gibi– konağın protein sentezini baskılayamayız çünkü konak biz insanlarızdır. Kendi vücutlarımızı zehirleyemeyiz. Az sayıda ilaç, bazı virüslerin hücreye giriş-çıkışına ve üremesine müdahale eder; örneğin herpes virüslerine müdahalede kullanılan asiklovir ya da HIV'in yaşam döngüsüne müdahale eden

ilaçlar gibi. Her ne kadar virüsler baskılanabilse de, çok az tedavi mevcuttur. Buna karşın antibiyotikler neredeyse tüm bakteri enfeksiyonlarını iyileştirebilir.

Fakat solunum yolu enfeksiyonlarının %20'sinden daha azı bakteri kaynaklıdır. Durum bu noktada daha karmaşık bir hal alır. Boğazınızı ve burnunuzu işgal eden bakteriler kalıcı sakinler olabilir, geçerken uğrayanlar olabilir veya ikisinin arası bir durumdakiler olabilir, uzun dönemli kiracılar gibi. En önemlilerinden bazıları şunlardır: üst solunum yolundaki ve ciğerlerdeki bir numaralı patojen olup, ilkinde kulak enfeksiyonlarına ve ikincisinde zatürreye yol açan *Streptococcus pneumoniae* yani pnömokok; "strep boğaz ağrısı"na (streptokok farenjiti) neden olan *Streptococcus pyogenes* yani A grubu streptokoklar; en ciddi Staf enfeksiyonlarında görülen bakteri olan *Staphylococcus aureus*; aşısı üretilmeden önce devamlı kulak enfeksiyonlarına yol açan ve bazen de çocukluk menenjiti yapan *Haemophilus influenzae*.

Bu dört bakteriyel türe üst solunum yolu enfeksiyonlarında sıkça rastlanır. Ama durun bakalım. Bazen enfeksiyon yapsalar da, çoğu zaman yapmazlar. Bu belirgin çelişki, kulağa tehditkâr gelen adlarıyla bu mikropların, size veya çocuğunuza aslında epeyce süre önce gelmiş olabilecekleri gerçeğiyle açıklanabilir. Yani enfekte olmak yerine kolonize edilmişsinizdir ki genellikle zararsız bir olaydır bu. Son derece önemli olan bu ayrım sıklıkla gözden kaçırılır.

Kolonizasyon, bu bakterilerin sizin içinizde ve üzerinizde sadece yaşamlarını sürdürdükleri anlamına gelir. Size herhangi bir zarar vermezler. Çoğu hastalık için kolonizasyon bir önkoşul olsa da tek başına yeterli değildir. Kolonize edilmiş insanların çoğu gayet sağlıklıdır. Örneğin *Staph aureus* burnunuzu ömür boyu kolonize edebilir ve bundan hiçbir zaman haberiniz olmaz. Çoğu insan için, daha önce ele aldığımız gibi, mikrobiyomun bir parçasıdır o. Uzun sözün kısası: Burnumuz ve boğazımız engin bakteri toplulukları barındırır; aralarında dost olanlar da vardır, potansiyel patojenler de.

Dahası, bu bakterilerden bazılarının potansiyel patojenleri engelleyerek ve bağışıklık sistemini yönlendirerek bizi sağlıklı tuttukları ortaya kondu. Bu durumun en ilginç örneklerinden biri, herkesin

ağzında barışçıl bir yaşam süren bir bakteri grubu olan "viridans" streptokoklardır. Kalp kapakçığı enfeksiyonlarının başta gelen nedenlerinden biri olduklarından, bu bakteriler ilk başta patojen olarak yaftalandılar. Ama yavaş yavaş ağzın normal yerleşimcileri oldukları netlik kazandı; sadece bazı zamanlarda kan dolaşımına girip, önceden hasarlanmış bir kapakçığa iniş yapıyorlardı. Artık biliyoruz ki, eğer zararsız viridanslar ile patojenik A grubu streptokokları karıştırırsak, viridanslar her zaman kazanır. Streptokokları devirirler. Yani arada sırada patojen olan bir bakteri, sağlığımızın önemli bir koruyucusu haline gelir. Bu ikilik, yaygın olarak içimizde yaşayan birçok başka bakteriye bakış açımız için önemli bir model niteliği taşır.

Ama asıl konuya dönersek, potansiyel solunum patojenleri çocuklarda ne zaman soruna neden olur? Ne zaman antibiyotiklerle tedavi edilmeleri gerekir? Yanıtlardan biri, başka bir sorudur: Çocuklarınız ne kadar sağlıklı? Eğer "mide gribi" gibi başka bir enfeksiyonları ya da bağışıklık sistemleri üzerinde östaki borusunu kapatan bir alerji gibi stresler varsa, daha ciddi kulak veya göğüs enfeksiyonlarına yakalanmaya müsait olurlar. Ender durumlarda bu, zatürre ya da mastoiditis (kulak kanallarına komşu olan hava boşluklarının enfeksiyonu) gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Enfeksiyonlar ayrıca görünüşte sağlıklı olan çocuklarda uzun süre varlığını sürdürebilir. Eğer şehrinizdeki bin çocuk aynı solunum virüsüne veya bakterisine maruz kalırsa –kışın olası bir durum– sonuçlar farklılık gösterir. Bazı çocuklarda hiçbir belirti olmaz; onlar sadece taşıyıcıdır. Bazılarında belirti bir günlüğüne görülür; bazılarında da iki veya üç gün. Dört-beş gün sonra sayılar düşer ama birkaçında hep uzun süreli enfeksiyon görülür. Dağılım, tanıdık çan eğrisine uyar: Birazı hasta değil, çoğu normal örüntüde hasta, birkaçı çok hasta.

Bir doktor şiddetli bir enfeksiyonu tanıyabilir ama kimin iyileşmede güçlük çekeceğini öngörmesi kolay değildir. Dolayısıyla çok hasta olanların sayısı düşük –oran olarak yüzde 5-10 kadar– olsa da, şu anda şiddetli boğaz ve kulak ağrısı şikâyetiyle ebeveynleri tarafından doktora getirilen çocukların yüzde 60 ila 80'i bir antibiyotik-

le oradan çıkıyor. Üstelik çoğu zaman, hastalığa bakterilerin mi yoksa bir virüsün mü neden olduğu konusunda doktorların hiçbir fikri olmuyor.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının büyük bölümü için doktorların refleks olarak antibiyotik yazmalarının haklı bir nedeni var: romatizmal ateş korkusu. Tipik olarak, tedavi edilmeyen bir strep enfeksiyonundan (streptokok farenjiti) iki ya da üç hafta sonra oluşan, romatizmayı andıran çok ciddi bir iltihaplı rahatsızlıktır bu. Strep enfeksiyonuna karşı üretilen antikorlar çocuğun kalp kası, eklemleri, derisi ve beyniyle "çapraz tepkime"ye girip onlara saldırır – trajik bir kimlik saptama hatası.

Antibiyotiklerden önce yaklaşık olarak strep enfeksiyonlu her 300 çocuktan birinde romatizmal ateş oluşuyordu; eğer strep suşu çok "hararetli" ise bu oran 30'da bire çıkıyordu. Şimdilerde doktorların strep boğaz ağrısı için antibiyotik yazmasının nedeni enfeksiyon süresini kısaltmak değil, zaten pek de kısaltmaz; romatizmal ateşe meydan bırakmamak için yazıyorlar.[4] Birçok insan ve hatta bazı doktorlar, antibiyotiğin tedavi için değil de önlem olarak yazıldığını anlamıyor.

Ama şöyle bir sorun var: Çocukların boğazı her zaman A grubu streptokokla kolonize olur, özellikle de kışın. Durum birkaç ay sürebilir çünkü onlar sadece sağlıklı taşıyıcılardır. Şimdi çocuğunuzun o arada sıradan bir nezle virüsü kaptığını ve boğazının ağrımaya başladığını düşünün. Onu doktora götürüyorsunuz, doktor boğaz kültürü alıyor ve buyrun bakalım: A grubu streptokok çıkıyor. Doktor akılcı davranıp, romatizmal ateşi önlemek adına antibiyotik yazıyor; enfeksiyona yol açan aslında bir virüs olmasına rağmen.

Strep boğaz ağrısına bakteriler neden olmuş olsa bile, hastalık genellikle kısa sürelidir ve neredeyse tüm çocuklar bir-iki günde iyileşir. Ama çocuğunuz antibiyotik alıp iyileşince, kaçınılmaz olarak ilacın onu iyileştirdiğini düşünürsünüz. Bu durum, bağlantısallığın (korelasyonun) nedensellik anlamına gelmediği şeklindeki özlü sözün klasik bir örneğidir. Çocuk birkaç doz amoksisilin aldıktan sonra iyileşince arada bariz bir bağlantı var gibi görünür ama bu, iyileşmeye ilacın yol açtığını kanıtlamaz.

O zaman hekimler hafif, sınırlı bir bakteriyel veya viral enfeksiyonu daha ciddi olanından nasıl ayırt edebilir? Ya da kolonizasyonu enfeksiyondan nasıl ayırt edebilirler? Bu soru kritik önem taşıyor çünkü yanıt –şu anda ne yazık ki net olmamakla birlikte– antibiyotiklerin aşırı kullanımını azaltmayı sağlama gücüne sahip. Dirayetli bir klinisyen, vakaların hepsinde olmasa da çoğunda, ciddi komplikasyon oluşma riski bulunan çocukların belirli uyarı işaretleri sergilediğini bilir. Ateşleri daha yüksek olur, belirtileri daha uzun sürer, akyuvar sayımları daha anormaldir ve daha kötü görünürler. Ama birçok vaka gri bölgede kalır.

Bu gri bölge önemli. Doktorlar viral boğaz enfeksiyonlarını bakteriyel olanlardan kolayca ayırt edebilir hale gelene kadar, hep daha güvenli olan yolu izleyecekler.[5] Bir de zaman baskısı altındalar. İşgününün her saatinde beş hasta çocuğa bakmak ve tüm evrak işlerini tamamlamak zorunda kalabiliyorlar. Pratik, hızlı, ucuz ve doğru tanı koyma yöntemlerinin yetersizliği ile sürekli zaman baskısı birleştiğinde, tedavide aşırıya kaçma sonucunu doğurabiliyor. Durumu iyiye götürebilecek yeni tanı koyma yöntemleri çıkıyor ama pek yaygınlaşmıyorlar; şu anki koşullarda kimse para ödemek istemiyor.

Bunlardan başka, doktorlar sürekli enselerinde avukatların nefesini hissediyorlar. Ya hekim çocuğa müdahale etmez ve felaket bir sonuç ortaya çıkarsa? Ya bir avukat şunu sorarsa: "Menenjite dönüşüp felçle sonuçlanan kulak enfeksiyonu için bu çocuğa niçin bir antibiyotik vermediniz?"

Anlattığım bu karmaşık dinamik nesillerdir emsalsiz bir ölçekte yaşanıyor ve dünyanın her yanındaki tüm çocukları kapsıyor. Döngü yineleniyor; belki de genişliyor. Milyonlarca çocuk hiç yakalanmadıkları bir bakteriyel enfeksiyon için tedavi edildiğinde, başımıza dert açılabileceğini tahmin etmek zor olmasa gerek.

Antibiyotik kullanımı muazzam boyutlarda ve bu noktaya yavaş yavaş geldi. *Journal of Clinical Investigation* adlı saygın bilim dergisinde 1945'te yayımlanan bir makale, zatürreye yakalanmış 64 hastanın tedavisinde penisilinin ne kadar etkili olduğunu bildiriyordu.[6] Bu ölçekte böyle bir tedavi neredeyse mucizevi sonuçlar vermişti. Ama 2010 yılına gelindiğinde, sağlıkçılar ABD'deki insanlara

yılda 258 milyon kür antibiyotik reçete ediyordu.[7] Ölçekteki milyon kattan fazla fark, ülkedeki her bin kişi için yaklaşık 833 reçeteye denk gelir. Reçeteye yazılanların hepsi alındı mı bilmiyoruz ama muhtemelen çoğu alınmıştır. Bu antibiyotiklerin dörtte birine yakınını aile hekimleri yazıyor, onların ardından da çocuk doktorları ve dahiliyeciler geliyordu. %10'unu yani yılda yaklaşık 25 milyon kürü ise diş hekimleri reçete etmişti.

En yüksek reçeteleme oranı, iki yaş altı çocuklar içindi: Her 1000 bebek için 1365 kür. Bu da ortalama bir ABD'li çocuğun yaşamının ilk iki yılında neredeyse 3 kür antibiyotik aldığı anlamına gelir. Sonraki sekiz yılda da, ortalama olarak, 8 kür daha almaya devam ediyorlar. Eldeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi istatistiklerinden çıkan veriler, ortalama olarak çocuklarımızın yirmi yaşına varana kadar 17 kür civarında antibiyotik aldığına işaret ediyor. Bu büyük bir sayı ama ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu.[8]

Yirmili ve otuzlu yaşlarındaki genç yetişkinler, ortalama olarak 13 kür antibiyotik daha alıyor. Yani genç insanlarımız kırk yaşına varana kadar bu güçlü ilaçlardan 30 kür almış oluyor. Ortalaması bu. Kimileri daha çok alıyor, kimileri de daha az. Ama bunun ciddi sonuçları olabilir. Genç kadınların çoğu gelecek kuşağın anneleri olacak; çocuklarına başlangıç mikrobiyomunu onlar verecek. Bu süreci kısaca inceleyeceğiz. Tüm o antibiyotik kürleri, bu devir işlemini nasıl etkileyecek?

❖

Antibiyotiklerin aşırı kullanımının fark edilen ilk sonucu direnç oldu. En basit haliyle, biz ve çocuklarımız ne kadar sık antibiyotik alırsak, onların etkilerine karşı dirençli olan bakteriler için seçilim uygulama olasılığımız o kadar artar. Birçok insan direnci tam olarak anlamış değil. Kendilerinin antibiyotiğe dirençli hale geldiklerini düşünüyorlar; halbuki direnç kazananlar aslında karşılaştıkları ya da taşıdıkları bakteriler.

Bunun nasıl olduğunu anlatan bir örnek verelim. Bir çocuk, en-

feksiyon tedavisi için bir antibiyotik alır; mesela amoksisilin olsun. Penisilinin bir türevi olan bu antibiyotik, çoğu ülkede küçük çocuklara en çok reçetelenen antibiyotiktir. Amoksisilin (genellikle koyu pembe bir sıvı biçiminde) yutulduğunda, bağırsakta emilip kan dolaşımına girer. Oradan, aralarında mide, akciğerler, ağız, boğaz, deri, kulaklar ve kızlarda vajinanın da bulunduğu tüm organlara ve dokulara gider; ulaştığı her yerde bakterilere rastlar ve yok eder. Amoksisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, öldürmekte özellikle ustadır.

Bu sorunun en önemli noktası şu: Her zaman için masum seyirciler vardır, hem de çok fazla miktarda. Karışık haldeki bakteri popülasyonlarının içinde antibiyotiğe karşı duyarlılığı olanlar da bulunur, dirençli olanlar da. Antibiyotik, genellikle tek bir yerde mevcut olan patojene ek olarak, vücudun her yanındaki duyarlı mikropları da safdışı bırakır. Bu, lazer dokunuşu gerekirken bombardıman yapmaya benzer.

İşte o noktada başımıza dert açılır. Duyarlılığı olan türler azaldığında ya da öldüğünde, dirençli bakteri popülasyonları genişler. Etrafta daha az rakip olunca dirençli bakteriler palazlanarak hızla çoğalır. Onlar bir sürü yavru bakteri yapmaya devam edecek olan şanslı gruptur. Bu dirençli grup hedeflenen patojenler olabileceği gibi çok sayıdaki seyirci de olabilir.

Antibiyotik direnci bakteri topluluklarının içinde iki genel yolla yayılır. Birinci yol, halihazırda direnç edinmiş olan organizmaların çoğalmasıdır; buna dikey aktarım diyoruz. Genlerin büyükebeveynlerden ebeveynlere, onlardan da çocuklara ve sonraki kuşaklara aktarılması gibidir bu. Ortamda antibiyotik olduğunda, dirençli bakteriler benzer biçimde davranır. Bölünüp çoğalmaya devam ederek genlerini aktarırlar; duyarlı bakteriler ise engellendikleri ya da öldürüldükleri için bunu yapamayacaktır.

Direnç genleri ayrıca çiftleşme yoluyla da yayılabilir; buna da yatay aktarım diyoruz. Bazı bakteriler çekingendir ama çoğu bakteriyel tür sürekli çiftleşir. Fakat bu pek gözünüzde canlandığı gibi olmaz; kanepeye uzanan iki aşk böceğinin yaptığı gibi değildir yani. Bakteriler genlerini çocukların biriktirdiği beyzbol kartları gibi edi-

nebilir veya değiştokuş edebilirler; böylelikle çoğu anitibiyotik direnci kazanır. Direnç genleri mevcutken ortamda antibiyotik varsa, yayacak direnç genlerine sahip olan suşlar doğal seçilime uğrar. Dolayısıyla, sağ kalan bakterilerin, onları öldürmek için tasarlanmış antibiyotiklere uyumlandığı (adaptasyon gösterdiği, adapte olduğu) söylenebilir; böylelikle ilaçların etkisini azaltabilir veya onları bütünüyle yararsız kılabilirler. Antibiyotikler bulunduğu sürece mikrop popülasyonlarında direnç avantajlı olduğundan seçilir.

Dirençli bakterilerin nasıl ortaya çıktığını incelemek öğreticidir. Örneğin, amoksisilinin ufak bir dozu, karşılaştığı pnömokok bakterilerinin neredeyse hepsini öldürmeye yeter – ama tam olarak hepsini değil. Bir milyon nüfuslu bir pnömokok topluluğunda şans eseri doğmuş olan, amoksisiline dirençli olmasını sağlayan küçük bir genetik varyasyon taşıyan sıradışı bir bakteri bulunabilir. Diğer 999.999 adet bakteri öldükten sonra, amoksisilinin yarattığı bomboş nişin keyfini süren bu varyant çoğalır. Baskın hale gelir. Bazen bu dirençli bakterilerden biri öksürük ya da aksırık yoluyla başka bir çocuğa geçer. Şimdi ikinci çocuğun da yüksek dozda amoksisilin aldığını düşünün. Yine duyarlı olan tüm pnömokoklar ölür. Bu kez o daha dirençli bakterilerin arasından, daha da fazla dirençli olan bir varyant, bildik bakteriyel cephanesiyle silahlanmış olarak sağ kalıp çoğalır. Bu böyle sürer gider.

Direnç yavaş yavaş artar; bir anda artması da mümkündür. Şöyle ki bazen dirençli bir suş, çiftleşerek başka bir bakteriden yeni genler kapar ve böylece, tek hamlede antibiyotik etkenlerin koca bir sınıfına karşı sağlam bir direnç edinmiş olur. Çoğu zaman söz konusu genler, önceden maruz kalınan antibiyotik kürleriyle seçilime uğrayarak gelişmiş olan masum bir organizmadan edinilir.

Burnunda ve boğazında pnömokok olan her çocuğa, bu bakterilerin ona zarar verip vermediğine bakılmaksızın amoksisilin verildiği sürece antibiyotik direnci kaçınılmaz olur. Direnç her çocukta ya da ilacın her küründe oluşmaz. Bazen varyantlar ortaya çıkmaz ya da çıksalar bile koşullarla daha az uyumlu olurlar ve başka çocuklara aktarılmazlar. Kumar gibidir bu; belli bir çocukta veya herhangi bir toplulukta şans büyük rol oynar. Dirençli olanlar başarısız

olabilir ve elenebilirler; muhtemelen çoğu zaman olan da budur. Ama bazıları yıllarca dayanabilir. Sonraki bölümlerden birinde, bunu gösteren çalışmalarımızı ele alacağım. Ama küresel çapta sadece bu yöntemle birkaç onyıl içinde penisilinlere direnç yavaşça ve amansızca arttı. Penisilin direnci örneklerden sadece biri; makrolid (örneğin eritromisin, klaritromisin, azitromisin), tetrasiklin (örneğin doksisiklin), florokinolon (örneğin siprofloksasin) ve nitromidazol (örneğin metronidazol) dirençlerinin hepsi de artıyor.

Meselelerden biri, antibiyotik direnci topluluğun genelinde gelişirken ebeveynlerin bunun farkında olmaması ya da bunu pek umursamaması. Kulak enfeksiyonu örneğine dönersek, doktorun odasındaki konuşma şuna benzer şekilde geçebiliyor:

DOKTOR: Kızınızın bu kadar huysuz olmasının nedeni kulak enfeksiyonu.

ANNE: Ben de öyle düşünmüştüm, çünkü daha önce de geçirmişti. Ona antibiyotik verebilir miyiz?

DOKTOR: Vakaların %80'inden fazlasında enfeksiyon virüse bağlı olarak oluşuyor, o yüzden de antibiyotik işe yaramıyor.

ANNE: Ya diğer %20'lik kısım?

DOKTOR: Antibiyotikleri aşırı kullanıyoruz. Ne kadar çok kullanırsak, o kadar çok direnç oluşuyor ve bu direnç topluluğa yayılıyor.

Anne hızlı bir hesaplama yapar. Topluluğun anlamı öteki çocuklardır. Ama kendi çocuğu %20'lik kısımda olabilir: "Antibiyotiğin zararı olmaz, kızım için yapabileceğimizin en iyisini yapmak istiyorum."

Doktor da başka bir hızlı hesaplama yapar. Doğru: Antibiyotikler işe yaramayabilir ama zararı da dokunmaz: "Peki, on günlük bir amoksisilin kürü yazayım."



Antibiyotikleri aşırı kullanmamız ve ilaçlara karşı direnç oluşması dolayısıyla şiddetlenen ikinci bir kriz de yaklaşıyor: ilaç firmalarının, oluşan direncin gerisinde kalmamayı sağlayacak yeni antibiyo-

tikler geliştirmedeki başarısızlığı. Günümüzde bazı enfeksiyonlar şu anki antibiyotiklerle tedavi edilemez durumda; daha fazlasının evrilmesi de olası.

Sadece birkaç bakteri çeşidini etkileyen dar spektrumlu antibiyotikler ve geniş bir yelpazedeki mikropları öldüren geniş spektrumlu antibiyotikler var. İlaç firmalarının çoğu geniş spektrumlu ilaçları yeğliyor çünkü ilacın kullanım alanı ne kadar geniş olursa o kadar çok satılır. Hekimler de onları beğeniyor ve bunun için iyi bir nedenleri var: Çünkü bir enfeksiyona yol açan bakterinin Strep mi, Staf mı yoksa *E. coli* mi olduğunu belirlemek zor olabilir ve geniş spektrumlu antibiyotikler hepsinin icabına bakar. Ama çok önemli bir dezavantajları da var: Spektrum ne kadar genişse, direnç için seçilim o kadar büyük olur.

Belli ki antibiyotikleri ne kadar çok kullanırsak, direnç o kadar çabuk gelişir ve her bir antibiyotiğin işe yarama süresi azalır. Antibiyotiklerin keşfedildiği ilk günlerde, biliminsanları sürekli yeni ilaçlar geliştirerek genel olarak bu eğrinin ilerisinde kaldı. Fakat artık değirmenin suyu azalıyor. "Kolay" antibiyotikler çoktan keşfedildi. Birbirinin aynı olan keklerin üzerine farklı renklerde krema koymak gibi, çoğu ilaç şirketi yeni içerik eklemeden, mevcut antibiyotik tariflerinde ufak ayarlamalar yapıyor.

Yeni antibiyotikler geliştirmenin muazzam masrafını karşılamak şirketler için kârlı değil; özellikle de ilacın uygulama alanı geniş olmayacaksa. İlaç şirketleri milyonlarca insanın yıllar boyu alacağı ilaçlar geliştirmek ister; yüksek kolesterolü, diyabeti ve yüksek tansiyonu tedavi etmeye yönelik ilaçlar gibi. Kârın olduğu yer orasıdır. Her yıl sadece birkaç bin insanın gereksinim duyacağı ve sadece birkaç haftalığına kullanılacak bir ilaç, şu anki ekonomik modellerimiz altında geliştirilemez.

Birkaç yıl önce Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nde (AEHD) çalışırken, görevlerimden biri tıkanmış antibiyotik geliştirme çalışmalarını sürdürmeye yardım edebilecek yasaların geçmesi için ABD Kongresi'ni ikna çabalarına katılmaktı. AEHD'dekiler olarak, yeni ilaç geliştirilmemesi konusunda çok endişeliydik (hâlâ da öyleyiz) ve sürecin yıllar alacağını biliyorduk. Harekete geçmek

için, bütün antibiyotiklere dirençli olan çok bulaşıcı bir bakterinin çıkmasını bekleyemeyiz. Diğer AEHD ekibi üyeleriyle, hedefleri aynı olan başka kuruluşlarla ve dirençli organizmalar nedeniyle ölen ya da ağır hasta olan kişilerin aile üyeleriyle çalışmak için birkaç yıl boyunca sürekli Washington'a gittim. Her fırsatta Kongre'ye rapor sunduk, hem brifinglerde hem de resmi komite toplantılarında.

Feci, amansız enfeksiyonlar yüzünden hayatı kayan genç ve sağlıklı insanlara dair hikâyeler son derece üzücü ve korkutucuydu. Bir gün Washington Redskins takımında oynamış olan profesyonel futbolcu Brandon Noble komite toplantısında konuşma yaptı. Alanında zirveye ulaşmıştı ve odadaki herkes onu tanıyordu. Birçok profesyonel sporcu gibi o da birkaç sakatlık yaşamış, dizinde hasar oluşmuştu. Nispeten rutin bir operasyon olan yırtık bağ onarımı için hastaneye gitmişti. Bu operasyon hiçbir terslik çıkmadan her yıl binlerce kez yapılır. Ama onun dizi MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) adındaki, antibiyotiğe dirençli Staf'la enfekte olmuştu.[9] Dizinden birkaç kez cerahatin akıtılması ve temizlenmesi gerekmiş, bu müdahalelere rağmen dizinin hareketli kısımları kalıcı olarak hasarlanmıştı. Sonunda enfeksiyon tedavi edildiğinde, artık normal bir şekilde yürüyemez olmuş ve kariyeri de sona ermişti. Mikrofona doğru topallayarak gelirken, yaşadığı kaybın boyutu açıkça ortadaydı. Sonradan şöyle dedi: "Futbol kariyerimde karşı karşıya kaldığım en kötü ve en beklenmedik şey, göremeyeceğim kadar küçük bir şey oldu."[10]

Bir diğer konuşmacı Pennsylvania'daki küçük bir kentte yaşayan bir anneydi; yine eskiden futbol oynayan bir üniversite öğrencisi olan oğlu Ricky Lanetti'den söz etti. Ricky Ulusal Kolej Atletizmi Birliği'nin 3. lig şampiyonalarına hazırlanırken kalçasında ağrılı bir bölge olduğunu fark etmişti.[11] Küçük bir çıban vardı; oldukça sıradan, sivilceden azıcık daha büyük bir şey. Kendisi de dahil hiç kimse pek endişelenmemişti; Ricky büyük maça hazırlanıyordu.

Gelgelelim birkaç gün içinde bu genç adam, çıbandan tüm vücuduna yayılan şiddetli MRSA enfeksiyonundan ölmüştü. Bağışıklık sistemi başa çıkamamış ve hiçbir dozda antibiyotik onu kurtaramamıştı. Hikâyeyi dinledikten sonra sessizliğe gömülen odada annenin

kederi yankılandı. Bana, futbol forması içinde yanında duran oğluyla çekilmiş güzel bir fotoğrafını gösterdi; o artık yoktu.

Kongre üyeleri bir meseleyi ele alırken, bazen birkaç ilgili tarafı, Senato veya Meclis'teki alt komitelerden birinin düzenlediği bir panele davet ederler. Toplantılar, klasik yapıları ve mobilyalarıyla insanı etkileyen ve demokrasimizin gücünün simgeleri olan geniş salonlarda yapılır. Salon kıdem sırasına göre insanlarla dolar; önde bir kürsüde oturan jüri heyeti, onların önünde konuşmacılara ayrılmış masalar ve sonra da bekleyen konuşmacıların kongre personeliyle ve diğer dinleyicilerle beraber oturduğu arka sıralar.

Bir oturumda genellikle, ele alınacak maddeler açısından personel tarafından düzenlenen üç veya dört grup konuşmacı olur. Önce kongre üyeleri ve ünlüler, sonra onların arkadaşları, sonra da ilgili kuruluşlar gelir. Kongre oturumlarında defalarca bildiri sundum ve AEHD –konuyla en ilgili ve bilgili profesyonel kuruluş olmasına rağmen– her zaman son panelde yer aldı. Saatler süren bildiri sunumlarından, hem konuşmacıların hem de milletvekillerinin kendi kendini kutlayan konuşmalarından ve molalardan sonra, AEHD'ye sıra geldiğinde salon çoğu zaman neredeyse boşalmış oluyordu. Kongre üyelerinin çoğu zaten gitmiş oluyordu ama yine de başkanın orada kalıp başkanlık etmesi, ulusun işini sonuca bağlaması gerekiyordu.

Bu senaryonun aynısı yine gerçekleşti. Nihayet bildiri sunmak için masaya oturmuştum. Antibiyotik geliştirme çalışmalarını neden güçlendirmemiz gerektiğini açıklayan ve bunun nasıl yapılacağıyla ilgili önerilerimizi içeren konuşmamı hazırlamıştım. Hâlâ orada bulunan tek milletvekili, alt-komite başkanıydı – belirgin bir güneyli aksanı olan yaşlıca bir adam. Ben başlamadan önce, bu konuda bir konuşma duymaktan memnun olduğunu söyledi ve şöyle devam etti: "Birkaç hafta önce bir arkadaşımla beraberdim. Golf oynuyorduk. Dizinin ne kadar ağrıdığını ve dizkapağı değişimi için operasyon randevusu aldığını anlatmıştı. Onu bir dahaki görüşüm cenazesinde oldu. Operasyonda dizi MRSA ile enfekte olmuş ve onu öylece öldürmüş. Müdahale etme olanağı yokmuş. Yani neden söz ettiğinizi biliyorum."

Odada sadece bir avuç dinleyici vardı ama milletvekili neden bir

şeyler yapmamız gerektiğinin özünü yakalamıştı. Onun komitesi mevzuat hakkında olumlu rapor verdi; o mevzuat, şirketlerin yeni antibiyotikler geliştirmesi için teşvikler yaratmaya yönelik federal bir yasanın parçası oldu sonunda. Yine de paradoks çözülmüş değil: Haddinden fazla antibiyotik kullanıyoruz ama antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların ufukta beliren yüküne müdahale etmeye yetecek kadar doğru antibiyotiğimiz yok. Aslında bu sorunlar birbiriyle ilişkili; ilki ikincisini beraberinde getiriyor.

Bununla birlikte, antibiyotik direnci sadece insanların antibiyotikleri aşırı kullanmasından doğan bir sorun değil. Çiftliklerdeki hayvanlara davranış biçimimiz de sorunun kaynakları arasında.

7
Çağımızın Çiftçisi

ÇAYIRDA HUZUR İÇİNDE OTLAYAN, geviş getiren, taze yeşil ot yemek için gezinen sığırlar hayal edin. Çiftçilik geçmişimizi, bir Norman Rockwell* manzarası olarak gözünüzde canlandırabilirsiniz: özenle bakılan ahırlar, güzel ahşap çitler, halinden memnun inekler ve geçen bir sineğin vızıltısıyla ya da kuyruk şaklamasıyla bozulan sessizlik.

Bir de şu tablo var: Küçük, metal ağıllara sıra sıra dizilmiş ve kafaları önlerindeki mısır dolu yalaklara bağlanmış inekler. Kilometrelerce öteye yayılan yoğun, keskin bir inek gübresi kokusu. İnekler devasa besi ünitelerine konmuş; kendi dışkılarıyla çevrelenmiş durumda, aralıksız olarak yem yiyerek, çıplak zeminde öylece gidip geliyorlar.

ABD'de üretilen antibiyotiklerin çoğu insanlara gitmez; bu büyük besi üniteleri ile onların domuzlar, tavuklar ve hindiler için olan eşdeğerlerine gider. Bunlar milyonlarca hayvanın –tavuklar söz konusu olduğunda milyarlarcasının– kesim için besiye çekilmesine yönelik modern, entegre, endüstriyel operasyonlardır. Çiftçilik bilimi et üretimini en üst düzeye çıkarmak için çalışır. Bunun için özellikle de yem verimliliğini yani hayvan yemindeki kalorilerin ete dönüştürülmesini optimize etmeye odaklanır. Çiftlik hayvanlarına antibiyotik vermenin onları şişmanlatması dolayısıyla, antibiyotikle beslemek bu süreçte merkezi bir rol oynar. Fakat aynı zamanda çift-

* 1894-1978 yılları arasında yaşamış Amerikalı ressam. *–ç.n.*

lik hayvanlarında yaşayan mikroplarda antibiyotik direncine yol açar; yiyecek ve suyumuzda antibiyotik kalıntıları olmasına neden olur. Ayrıca çocuklarımıza ne yapıyor olabileceğimize ilişkin de çok tatsız ama önemli bir analoji sunar.

Bir ilaç duyarlı mikropları öldürüp, genetik varyasyonla direnç edinmiş rastlantısal mikropları sağ bıraktığında, insanlarda antibiyotik direnci oluştuğunu artık biliyoruz. Dirençli türler hızla çoğalarak, sonraki antibiyotik müdahalelerinin etkisini azaltır. Çiftlikte de aynısı olur ama burada süreci daha ayrıntılı açıklayacağım.

Yüz milyonlarca yıldır bakteriler, mantarlar ve algler bitmek bilmeyen bir kimyasal savaş oyununda üstünlüğü ele geçirmek için birbirleriyle çarpışıyorlar.[1] Sağ kalma mücadelelerinde, kendilerini savunmak için doğal antibiyotikler üretmişler. Bir yandan da bu canlılarda kendi antibiyotiklerine ve düşmanlarınınkilere karşı koyacak genler evrilmiş. Böylece mikroorganizmalarda iki çeşit sofistike gen grubu ortaya çıkmış: antibiyotikleri üretmekle ilgili olanlar ve antibiyotiklere direnç sağlayanlar.

2011 yılında Yukon permafrostundan alınan 30 bin yıllık bakterileri analiz eden biliminsanları, onların antibiyotiklere direnç gösterme yetileri olduğunu buldu. Hem ekmek küfündeki gibi doğal olarak oluşanlara, hem de merkezi yapıları benzer olan yarı-yapay antibiyotiklere direnç gösterebiliyorlardı.[2] Bu bulgu, antibiyotik direnci yaratan kadim genlerin yaygın olduğuna ve insanların hastalıklara müdahalede antibiyotik kullanmaya başlamasından çok daha eskilere uzandığına ilişkin doğrudan kanıt sağladı. Kadim silahlanma yarışından çıkarabileceğimiz sonuçlardan biri, dirence bizim neden olmadığımızdır. Yine de bunun bizim hatamız olmadığını söylemek sadece kısmen doğru; direnç eskiden beri olsa da biz onu çok daha beter bir duruma getirdik. Kendi insan dünyamızda onu kaç katına çıkardığımızı bile bilmiyoruz ama oldukça fazla olduğuna kuşku yok. Kıyıdan açıkta da olsa bizim atıklarımızın içinde yaşayan okyanus canlıları bile, etkinliklerimizden kaynaklanan direncin yayıldığına ilişkin kanıtlar sergiliyor.[3] Her yere bıraktığımız bir parmak izi bu.

Direncin kadim doğasından çıkan bir diğer sonuç da, sorunun

kolay bir çözümünün olmayacağıdır. Dirençten hiçbir zaman kurtulamayacağız çünkü Darwin'in kuramı doğruydu. Popülasyonlar stresle karşı karşıya kaldığında, yani mikroplar antibiyotik baskısı altındayken, direnç için hep güçlü bir seçilim olacak. Sonuç olarak, her şeyi iyileştiren bir süper-antibiyotik asla icat edilmeyecek. Mikropların çeşitliliği çok fazla ve Doğa daima yeni cephane üretiyor.



Kırsal ahırlarımızın yerini, on binlerce hayvanın bulunduğu besi yerleri ve kümesler aldı. Büyük bir domuz eti işletmesindeki tek bir ahır, iki bin ya da daha fazla domuz barındırabilir. Tek bir kümeste yirmi bin ya da daha çok tavuk olabilir. Çiftçiler hayvanları küçük, sağlıksız alanlara sıkıştırarak, bakterilerin çoğalıp yayılması için mükemmel koşullar yaratıyorlar.

Ama çiftçilerin hayvanlarına antibiyotik vermesinin temel nedeni, o sıkışıklıkta daha az hastalık olmasını sağlamak değil. Aslına bakarsanız, hayvanlarına tedavi dozunda, yani enfeksiyonlara müdahalede kullanılan düzeyde antibiyotik vermiyorlar. Çoğu "fabrika-çiftlik"te* hayvanlara tedavi dozundan daha az antibiyotik katılmış yiyecek veya su veriliyor. Çiftçiler bunu yem verimliliğini artırmak için yapıyor. Tedavi dozunun altında antibiyotik vermenin bu etkisine büyüme teşviki adı veriliyor.

Bu uygulama, 1940'ların ortalarında ilaç üreticileri, antibiyotik verilmeyen hayvanlara kıyasla ilaç verilen hayvanların kas kütlesi bakımından daha fazla kiloyu daha çabuk aldığını keşfettiğinde başladı.[4] Eski makaleleri incelerken, 1963 tarihli özellikle ilginç bir çalışma buldum.[5] Şaşırtıcı bir şekilde (en azından benim için öyle), bağırsak mikropları ile antibiyotikler arasındaki etkileşim daha o zaman tanımlanmış. Biliminsanları hayvanlarda gözlemlenen büyüme artışının antibiyotiklerin kendilerine mi (dokulara etkimeleri sonu-

* Üretimi azamiye çıkarırken giderleri asgariye indirmek üzere tasarlanan, hayvan refahının tamamen göz ardı edildiği endüstriyel çiftlikler. Bütün dünyada üretilen hayvansal gıdaların büyük bir bölümü, hem etik açıdan hem de çevre ve sağlık açısından sorunlu olan bu çiftliklerden geliyor. – *y.n.*

cu), yoksa mikrobiyom (onların tabiriyle normal flora) üzerindeki etkilerine mi bağlı olduğu sorusunu sormuşlar. Bunu yanıtlamak için iki sınıf tavuk yetiştirmişler: bir sınıf alışıldık koşullarda yani geleneksel biçimde, diğer sınıf mikropsuz koşullarda yani vücutlarının içinde ve üzerinde hiç mikrop olmayacak şekilde. İki sınıfta da hayvanların yarısının yemine antibiyotik katılırken, kontrol grubu olmaları için diğer yarısının yemine antibiyotik katılmamış.

Beklendiği gibi, geleneksel yöntemlerle yetiştirilen tavuklardan düşük doz antibiyotik verilenler, verilmeyen kontrol grubundan daha iri olmuş. Ama mikropsuz tavuklardan alınan sonuç sürpriz olmuş: Antibiyotik verilenler, verilmeyenlerden daha iri olmamış. Bu sonuç, büyüme teşviki için bir tavuğun mikroplarının gerekli olduğuna işaret ediyor; antibiyotik tek başına bu etkiyi yaratmıyor. Bu bulgular elli yıldan uzun süredir mevcuttu ama göz ardı edilmiş ve sonra da unutulmuştu.

Fakat nihayetinde çiftçiler nispeten düşük maliyetle hayvanların normal vücut ağırlıklarını yüzde 5, 10 ya da 15 oranında artırabileceklerini hemen fark ettiler. Bu da tükettikleri birim gıda başına daha fazla kilo aldıkları anlamına geliyordu. Buna yükseltilmiş yem verimliliği adı verildi. İlaç firmaları, hekimlere miligramla satmaktansa çiftçilere tonla antibiyotik satarak büyük kârlar elde edebileceklerini anladılar.

Şu anda ABD'de satılan tüm antibiyotiklerin tahminen %70-80 kadarı sadece çiftlik hayvanlarını şişmanlatmak amacıyla kullanılıyor: yüz milyonlarca sığır, tavuk, hindi, domuz, koyun, kaz, ördek ve keçi. 2011'de hayvan üreticileri, hayvanları için şimdiye dek kaydedilen en yüksek miktarda, yaklaşık 14 bin ton antibiyotik satın aldı. Sayıyı tam olarak bilmiyoruz çünkü bu miktarlar sıkı korunan bir sır. Hem çiftçilik hem de ilaç endüstrisi, uygulamaları konusunda savunmacı davranıyor. ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) eski başkanı David Kessler'ın dediğine göre, ilaç şirketlerinin çiftçilikte kullanılmak üzere sattıkları antibiyotik miktarını kuruma bildirmesini, Kongre 2008 yılına kadar zorunlu tutmuyormuş. İlaçların nasıl uygulandığı ya da hangi hayvanlara ve neden verildiği konusunda da firmalar bilgi vermiyor.[6] Endüstri lobicileri, hayvan yeminde an-

tibiyotik kullanımını azaltmaya yönelik girişimlerin çoğunu başarıyla engelledi. Devam eden bu çekişme nedeniyle de, büyüme teşvikinin artıları ve eksileri hakkında çok az araştırma yapıldı. Endüstri odaklı birkaç biliminsanı dışında bu konuyu önemseyen çok az kişi var.

Bu arada çevrebilimciler ve tıp doktorları, insanların doktorlarından ve cerrahlarından aldıkları ilaçların aynısını çiftçilerin hayvanlara verdiğine dikkat çekerek, büyüme teşviki uygulamasından yakınıyorlar. 2013 yılında Tüketiciler Birliği domuz etlerini test etti ve domuz etinden yalıtılan 14 *Staphylococcus* örneğinden 13'ünün en az bir antibiyotiğe dirençli olduğunu buldu. 8 *Salmonella* örneğinden 6'sı ve 132 *Yersinia* örneğinden 121'i de öyleydi.[7] Örneklerden birinde MRSA bulundu – ilaca dirençli olan ve bazen ölümcül olabilen şu korkutucu Staf türü. Eti birkaç kuruş ucuza getirmek için, başka hiçbir şeyin çare olmadığı durumlarda hayat kurtaranlar da dahil olmak üzere değerli antibiyotiklerimizi neden harcıyoruz?

2011'de federal hükümet tarafından test edilmek üzere süpermarketlerden toplanan hindi kıyması, domuz pirzolası ve sığır kıyması örneklerinin yarısından fazlası antibiyotiklere dirençli bakteriler (bazen süper-mikrop dediğimiz organizmalar) içeriyordu.[8] Aslında süper-mikrop (gazeteciler tarafından icat edilen bir terim) diye bir şey yok, ama bu fazlasıyla dirençli organizmalardan biri dizinize veya kalp kapakçığınıza saldırıp enfekte etse ve hiçbir antibiyotik etki etmese, hemen süper güçleri olduğunu düşünürdünüz.

Tek sorun direnç değil. Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi (Gıda ve İlaç İdaresi, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin ortaklaşa yürüttüğü bir program) süpermarketlerden toplanan etlerin yaklaşık % 87'sinin, enterokok bakterilerinin normal veya antibiyotiğe dirençli biçimlerini içerdiğini buldu; bu bakteriler dışkı bulaştığının bir göstergesidir.[9] Bu özellikte iki bakteri türü olan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*, ABD hastanelerinin yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların başlıca nedenleridir. Söz konusu hastalardan bazılarının, dirençli versiyonları yiyeceklerden kapmış olma olasılıkları var.

İsveç, büyüme teşviki olarak antibiyotik kullanımını 1986'da ya-

sakladı. Avrupa Birliği uygulamayı 1999'da kaldırdı.[10] O zamandan beri, büyüme teşviki için hayvan yeminde antibiyotik kullanımı tüm Avrupa'da yasak.

ABD'li gıda üreticileri ve ilaç şirketleri, hayvanlardan gelen antibiyotik dirençli mikropların insanları enfekte ettiğine ilişkin somut kanıt olmadığını iddia ediyor. Ama aslında otuz yıldan daha eskiye dayanan kanıtlarımız var; aynı antibiyotik direnci örüntüsü olan aynı organizmanın hasta insanlarda ve büyümeyi teşvik etmek için antibiyotikle beslenen hayvanlarda ortaya çıktığını ortaya koyuyorlar.[11] Örneğin *Salmonella*'nın iki binden fazla farklı suşu tespit edildi ve adlandırıldı; yani kim olduklarını biliyoruz. İnsanlardaki uzun bir dizi *Salmonella* salgınının izi sürüldüğünde, fabrika-çiftliklere ulaşıldı. Hayvanlardan, yiyeceklerden ve enfekte insanlardan yalıtılan mikropların, aynı moleküler profillere sahip olmanın yanı sıra, aynı antibiyotik direnci örüntülerine sahip olduğu gösterildi.

Yetkililerin sorunun çözümüne destek değil köstek olmaları akıllara ziyan bir durum; hiçbir şeye karışmayan bir özgürlükçülüğü temsil eden bu tutum halk sağlığına zarar veriyor. Bakteriler siyasi dogmaya göre hareket etmez; siyasi sınır ve yetki alanı da tanımaz. Mart 2013'te Danimarka'da yapılan bir çalışma bir somut delil daha sundu. Araştırmacılar bakterilerin tüm-genom dizilimini kullanarak, iki Danimarkalı çiftçide görülen MRSA enfeksiyonlarına, hayvanlarını enfekte eden organizmanın aynısının neden olduğunu ortaya koydular; bu tesadüf olamazdı ve hayvanlarıyla temas sonucu bulaşan suşla enfekte olduklarını kanıtlıyordu.[12]

❖

Sorun sadece endüstriyel çiftliklerden aldığımız hayvansal gıdalarda karşımıza çıkan dirençli bakterilerle sınırlı değil. Antibiyotiklerin kendileri yiyeceklerimize, özellikle et, süt, peynir ve yumurtaya ulaşıyor. Gıda ve İlaç İdaresi antibiyotiğin en son verildiği tarih ile hayvanın kesimi arasında bir arınma süresi bırakılmasını şart koşuyor. Ancak teftişler pek sık yapılmıyor ve çok az bir yaptırım söz konusu.

Süpermarket raflarındaki hayvansal gıdalarda, antibiyotikler için azami kalıntı limitleri kabul edilerek, izinli olanın en üst sınırına çıkılıyor. Örneğin süt, yasal olarak kilogram başına 100 mikrograma kadar tetrasiklin içerebilir. Bu, günde iki bardak süt içen bir çocuğun, her gün yaklaşık 50 mikrogram tetrasiklin alacağı anlamına gelir. Bu çok fazla değil, ancak birçok çocuğun yıllar boyu her gün süt içtiği gerçeğini göz önünde bulundurun. Üstelik bu düzey sadece tetrasiklin için geçerli. Diğer tüm antibiyotiklerin kendi izin sınırları var. 1990 tarihli bir rapor, süt örneklerinin %30-80'inde saptanabilir antibiyotikler olduğunu, özellikle sülfa ilaçlar ve tetrasiklin bulunduğunu gösterdi.[13]

1980'lerde ve 1990'larda yapılan araştırmalarda et, süt ve yumurta örneklerinin %9'unda yasal sınırların aşıldığı saptandı. Dolayısıyla organik olmayan et, süt, yumurta yediğiniz her sefer, antibiyotik alıyor olmanız olası. Yıllardır antibiyotik kullanmadığını söyleyen çoğu insan yanılıyor. Her gün milyonlarca insan antibiyotiğe maruz kalıyor; üstelik sadece yiyeceklerden değil. Suyumuzda da antibiyotiğe rastlandı; özellikle de çiftlik arazilerinde toprağın tutamadığı su akışının ve insanların arıtılmış atık sularının yakınlarında. Mevcut su arıtma yöntemleri, zararlı bakterileri ve virüsleri azaltmak için harika ama antibiyotikleri tam olarak ortadan kaldırmıyor. Michigan ve Ohio'daki birkaç kentin 2009 yılında incelenmesi sonucunda, tüm kaynak sularında, arıtma tesislerinden gelen içme sularında ve musluk suyunda antibiyotiğe dirençli bakteri ve genler bulundu.[14] Miktarlar küçüktü; en yüksek düzeyler ise musluk suyundaydı. Mesele şu ki, hepsi birbirine ekleniyor.

Somon, tatlı su çipurası ve yayınbalığı gibi sıkışık ortamlarda yetiştirilen ticari balıklara ve ayrıca karides ve ıstakoz gibi kabuklu deniz hayvanlarına nispeten yüksek dozlarda antibiyotik verilir. Bu, büyüme teşvikinden çok, yetiştirildikleri kalabalık ortamla ilişkilendirilen hastalıklarla savaşmak içindir. FDA hayvancılıkta olduğu gibi bir arınma süresini gerekli kılsa da, yurt içinde yetiştirilen balıklar nadiren denetlenir. Asya'da yetiştirilen balıklar ve kabuklu deniz ürünlerinde ise sıkıntı daha fazladır. Kurallar çokça çiğnenir.

Oksitetrasiklin antibiyotiği –insanlarda yaygın olarak kullanılan

bir tetrasiklin biçimiyle yakından ilişkilidir– ve streptomisin, bakteriyel bir meyve ağacı hastalığı olan ateş yanıklığı ile savaşmak için organik elma ve armutlarda bile kullanılır. Bu tür ilaçların kullanımını bildirmek zorunlu değil. Büyük olasılıkla, organik etiketi taşıyan ürünlerin antibiyotik içerebildiği hiç aklınıza gelmemiştir. İlaca dirençli bakteriler ayrıca gübre ve toprağa karışarak ekosistemimizin direnç havuzuna daha da katkıda bulunur.

Çiftlik hayvanlarından meyveye kadar her şeyin yoğun olarak üretildiği çağımızın çiftçiliği, antibiyotiğe dirençli bakterileri ve antibiyotiklerin kendisini doğrudan insanlara getiriyor. Bunun olası sonuçlarını daha sonra ele alacağız. Ancak antibiyotik kullanımının benim çalışmalarım açısından en önemli yönü, büyüme teşviki. Küçük yaşta verilen antibiyotik, çiftlik hayvanlarının gelişimlerini değiştirerek onları şişmanlatıyorsa, çocuklarımıza antibiyotik verdiğimizde de benzer şeyler olabilir mi? Niyetimiz hastalıklarını tedavi etmekken, farkında olmadan onları şişmanlatıyor muyuz?

8
Anne ve Çocuk

1950'LERDE GEBELİKTE SIK GÖRÜLEN sorunları tedavi etmek için iki yeni ilaç piyasaya çıkmıştı. Biri talidomid, diğeri ise DES olarak da bilinen dietilstilbestrol idi. Bu ilaçlar gebeler için güvenli kabul ediliyordu ve gerçek ya da sözde yararları vardı. İkisi de, güçlü ilaçlarla milyonlarca sağlıklı gebeye müdahale etmenin tehlikeleri konusunda ibretlik birer hikâye sunuyor.

Önce talidomidin utanç verici hikâyesine bakalım. 1950'lerin ortalarında Doğu Almanya'da keşfedilen, 1957'de uykusuzluk ve kaygı (anksiyete) tedavisi için piyasaya sürülen bu ilacın, sabah bulantılarını hafifletmede etkili olduğu kısa sürede anlaşıldı. Kadınlar heyecanlanmıştı. Esasen kimse bu ilacın kullanımını sorgulamadı çünkü çoğu biliminsanı ve doktor ilaçların plasentadan geçmediğini düşünüyordu; yani eğer anne iyiyse, bebek de iyi olacaktı.

Ne yazık ki çoğumuz sonucun ne olduğunu biliyoruz. 1957 ile 1961 arasında binlerce kadına talidomid reçete edildi. İlaç 1960 yılında Almanya'da reçetesiz olarak satın alınabiliyordu. Bugün bile kaç kadının kullandığı net değil. Bildiğimiz bir şey var ki, en az on bin ila yirmi bin bebek, ciddi doğum kusurlarıyla doğdu. Çoğunlukla uzuv gelişimiyle ilgili kusurlardı bunlar; kısa kalmış ya da eksik kol ve bacakların yanı sıra pelvis, göz ve kulak anormallikleri de vardı. Çoğu kusur ölümcüldü. Neler olduğu anlaşılınca talidomid hemen yasaklandı.

Neyse ki ABD Gıda ve İlaç İdaresi müdürü Francis Kelsey, talidomidin güvenli olduğu gösterilene kadar onayını askıya almıştı.

Böylece ABD'deki kadınlar, başka bir ülkede talidomid almadılarsa, bebeklerinde o tür doğum kusurlarının olması gibi bir trajediden büyük ölçüde kurtuldular. Talidomid zehirlenmesi doğumda hemen fark ediliyordu; bu nedenle birkaç vaka ortaya çıktıktan sonra ne olduğunu anlamak o kadar da zor olmamıştı. Yine de doğum kusurlarının nükleer bomba testlerinden ve diğer nedenlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına ilişkin tartışmalar ve sorular arasında, ilacın yasaklanması birkaç yıl aldı. O yıllar boyunca, söz konusu acı durumların sayısı amansızca arttı.[1]

İkinci ibretlik hikâye, 1938'de Oxford Üniversitesi'nde İngiltere'deki Tıbbi Araştırma Konseyi'nin hibesi altında geliştirilen bir östrojen biçimi olan DES ile ilgili. Kamu fonları kullanılarak keşfedilen ilaçlardan kâr elde edilmesini yasaklayan bir politika nedeniyle DES hiçbir zaman patentlenmedi. Dolayısıyla onu isteyen her şirkete açıktı ve çoğu da istedi. 1941'de Gıda ve İlaç İdaresi, çeşitli menopoz semptomlarını tedavi etmek, doğumdan sonra laktasyonu yani memelerden süt gelmesini durdurmak ve meme büyümesini azaltmak için kullanımına izin verdi. DES'in bariz veya önemli hiçbir yan etkisi yoktu ve 1940'larda büyük bir coşku dalgası arasında doktorlar, tekrarlayan düşükleri önlemek ve sabah bulantılarını hafifletmek de dahil olmak üzere çok çeşitli sorunları tedavi etmek için gebelere DES vermeye başladılar.

DES, halkın tıp biliminin gücüne inandığı ve doktorların otoritesine güvendiği bir dönemde çıkmıştı. Tıp dergisi reklamlarında mükemmel ciltli, kameraya dikkatle bakan ve gülümseyen güzel bebekler vardı; bu da onların sağlıklarını DES'e borçlu olduklarını ima ediyordu. Pek çok hekim için bu akıma direnmek zordu, çünkü meslektaşlarının çoğu ilacı kullanıyordu ve büyük, saygın şirketler de ilacı tanıtıyordu. Muhtemelen 3 milyondan fazla gebe DES aldı; çoğu ABD'deydi ancak diğer gelişmiş ülkelerde de bu uygulama vardı. Ne yazık ki, ilaca olan bu inancı destekleyen gerçek bir bilim yoktu. Popülaritesi, sırf pazarlama taktiklerinden geliyordu.

1953'te *American Journal of Obstetrics and Gynecology* dergisinde, DES'in gebelik sonucunu en ufak bir şekilde iyileştirmediğini gösteren, dikkatle yürütülmüş bir klinik çalışma yayımlandı.[2] Yavaş

yavaş tıp ders kitaplarının hepsi ilacın etkili olmadığını söylemeye başladı. Yine de DES gebelikte yıllarca kullanılmaya devam etti. Tıp literatürünün önerisi ile doktorların yaptığı arasında bir kopukluk vardı. Atalet, gelenek ve çevre baskısı üstün geldi. Etkili olmayabilirdi ama güvenli olmadığını kimse düşünmemişti.

Sorunun ilk belirtisi 1971'de Boston'daki doktorların, berrak hücreli vajinal adenokarsinom adlı çok ender görülen bir kanserle ilgili bir araştırma yayımlamasıyla ortaya çıktı.[3] Vajinal kanserlerin çoğu ileri yaştaki kadınlarda görülür, ancak araştırma kapsamındakilerin tümü ergenlerde veya genç erişkinlerde oluşmuştu. İnceleme yapıldığında, araştırmaya dahil olan 8 hastadan 7'sinin annelerinin gebelikte DES aldığı ortaya çıktı. Bu kızlar ve genç kadınlar anne karnındayken DES'e maruz kalmıştı; bunun sonuçları ise 14 ila 22 yıl sonra ortaya çıkmıştı. Ardından başka vakalar da çıktı. Artık anne karnında DES'e maruz kalmanın, bu kansere yakalanma riskini 40 kat artırdığını biliyoruz.

Bunlar ender görülen tümörler olsa da buzdağının görünen kısmı oldukları ortaya çıktı. Ulusal Kanser Enstitüsü'nden Dr. Robert Hoover tarafından yürütülen 2011 tarihli bir araştırma, kümülatif riskler açısından anne karnında DES'e maruz kalan kadınlar ile maruz kalmayanları karşılaştırdı ve ilk grupta kısırlık oranının iki kat yüksek olduğunu buldu (%33,3'e karşı %15,5).[4] DES bebeklerinin bebek sahibi olma şansı daha düşüktü. Ayrıca gebeliğin ikinci üç aylık döneminde düşük, beraberindeki tüm sorunlarla birlikte erken doğum ve erken yaşta meme kanseri oranlarının yüksekliğinde, DES maruziyetinin dikkate değer bir etkisi vardı.

Bunların dışında, DES alan kadınların oğullarında erkek üreme sistemi sorunları dahil olmak üzere rahatsızlık riski yükseliyordu; kist oluşumu ve testislerin karından düzgün inememesi gibi. DES alan kadınların torunlarında da benzer etkilerin olabileceğini gösteren bazı kanıtlar da var.

Bu dehşet verici sağlık sorunları daha önce saptanamadı çünkü talidomid ilacından farklı olarak, DES'in etkileri onlarca yıl sonra ortaya çıktı. Ayrıca bir kadının kısır olmasının birçok nedeni olabilir. Böyle sorunların kümülatif riskinin DES bebeklerinde daha yük-

sek olduğunu anlamak için birinin böyle bir hipotezinin olması ve dikkatle araştırması gerekiyordu. Artık öyle olduğunu biliyoruz.

Bu hikâyelerden çıkan önemli bir ders olduğunu düşünüyorum. Çoğumuzun daha önce ebeveynlerimizden öğrendiğimiz bir ders bu: Bir şeyi herkesin yapıyor olması, onun güvenli olduğu anlamına gelmez. O zamanlar gebelerin DES ve talidomid alması normaldi. Günümüzde kadınların sezaryen yaptırması ve gebelik sırasında antibiyotik alması normal. Bu uygulamalar benzeri görülmemiş bir ölçekte gerçekleşiyor.

❖

Hayvanlar âleminde, doğum sırasında anneler yavrularına mikrop aktarır. Hepsi aynı gölette, aynı bakteri popülasyonlarıyla birlikte yaşasa da, farklı türlerin iribaşları kendi türlerine özgü deri bakterilerini anne kurbağalardan edinir. Tavuk yumurtlarken, yumurta annenin rektumunun yanındaki bakteri dolu bir kese sayesinde mikroplanır. Memelilerin bebekleri de milyonlarca yıldır ilk mikrop popülasyonlarını annelerinin vajinasından geçerek edinmiştir. Bu mikrop aktarımı, insanlarda da bebek sağlığının kritik bir yönüdür. Bugün ise bu tehlikede.

Son 150 yılda doğum uygulamaları önemli ölçüde değişti. Elbette doğum yapmak her zamankinden daha güvenli. Hastaneler, geçmişte sayısız kadının ve bebeğin ölümüne neden olan türden acil durumlarla başa çıkabilecek donanıma sahip. Ancak bu inanılmaz ilerlemeyle birlikte, daha yeni anlamaya başladığımız sessiz bir tehlike geldi. Yüksek sezaryen oranı ve gerek annelerde gerekse yeni doğan bebeklerde antibiyotiğin aşırı kullanımı, annelerin bebeklerine hep aktarmış olduğu mikrop türlerinin çeşidini değiştiriyor.

Mikroplar her gebelik sürecinde gizli bir rol oynar. Örneğin gebelerin neden fetüs ve plasenta büyüklüğüyle açıklanabilecek olandan daha fazla kilo aldığını hiç merak ettiniz mi? Bakteriler bir yanıttır.

Annenin kanı, geçirgen plasenta yoluyla fetüse besinleri, oksijeni ve bazı antikorları taşır. Fetüsün atıkları ve karbondioksit kan

yoluyla geri verilir ve annenin organları bunları ortadan kaldırır. Bildiğimiz kadarıyla, rahimde normalde hiç bakteri bulunmaz. Rahmin bütünüyle steril bir ortam olduğu düşünülür, ancak tıpta genel kabul gören bu fikir sorgulanmaya başlıyor.[5] Öte yandan şunu biliyoruz ki, kızamıkçık veya frengi gibi bazı enfeksiyonlar yaşamın bu erken aşamasında büyük hasara neden olur.

Fetüs büyürken, annenin memeleri ve rahmi de büyümeye başlar. Aynı zamanda (ve görünmez bir şekilde) bağırsaklarındaki mikroplar hareketlenmeye başlar. İlk üç aylık dönemde, bazı bakteri türlerinin sayısı artarken diğerleri daha seyrek hale gelir. Üçüncü üç aylık dönemde, bebek doğmadan hemen önce, daha da büyük değişimler oluşur. Çok sayıda türü içeren bu değişiklikler rasgele değildir. İncelenen düzinelerce kadında, bileşimlerin aynı yönde değiştiği görülmüştür.[6] Değişim örüntüsü, mikropların önemli bir şeye hazırlık yaptığı izlenimini verir; sanki bu organizmalar gebeliği desteklemek ve doğuma hazırlanmak için tasarlanmış adaptif bir özelliğin parçasıymış gibi.

Birkaç yıl önce Dr. Ruth Ley, henüz doğum yapmış genç bir biliminsanı olarak, Cornell Üniversitesi'ndeki laboratuvarında gebelik sürecini incelemeye karar vermişti. Gebeliğin temel biyolojik sorunlarından biri, annenin iki kişiyi beslemekle sorumlu olmasıdır. Enerjiyi artırmanın ve kendisi ile bebeği arasında optimal biçimde bölüştürmenin bir yolunu bulması gerekir. Ruth, annenin bağırsak mikroplarının, fetüse yarar sağlayacak biçimde metabolizmayı yeni baştan düzenleyerek gebelik sürecine yardımcı olabileceği hipotezini öne sürdü.

Ruth'un ekibi bağırsak bakterilerinin gebelikteki rolünü araştırmak için mikropsuz fareler kullandı. Steril koşullarda doğup büyüyen mikropsuz fareler, araştırmacıların her deneye temiz bir sayfayla başlamasını sağlar; bu farelerde hiçbir bakteri ve belirleyebildiğimiz kadarıyla hiç virüs ya da başka mikroorganizma bulunmaz. Plastik bir balonun içinde yaşarlar. Ancak biliminsanları istedikleri mikropları ekleyerek bu mikropsuz duruma son verebilirler; her seferinde tek bir mikrop veya birkaç farklı çeşit ekleyebilecekleri gibi, başka bir fareden ve hatta bir insandan alınan koca bir topluluğu ek-

leyebilirler. Çok sayıda araştırmacı tarafından yapılan önceki çalışmalar, insan mikroplarının yeni konaklarında "yerleştiğini" ve farelerin de bu "nakli" kabul ettiğini gösteriyor. Böyle nakil almış fareler bir çeşit melez oluyor: devasa miktarda insan mikrobu taşıyan bir fare bedeni ve fare genleri.

Ruth gebelerin bağırsaklarından aldığı mikropları, mikropsuz farelerin bağırsaklarına koyunca ne olacağını görmek istiyordu. Ekibi iki nakil türünü karşılaştırdı: gebeliğin ilk üç ayında ve ardından üçüncü üç aylık döneminde kadınlardan alınan dışkı mikropları. Bunları hayvanlara aktardıktan sonra, nasıl geliştiklerini görmek için bekledi. Sadece iki haftanın ardından fark ciddi boyuta ulaştı. Üçüncü üç aylık dönemdeki kadınlardan mikrop nakledilen fareler, ilk üç aylık dönemdeki kadınlardan nakledilenlere kıyasla daha fazla kilo almıştı ve kan şekeri düzeyleri daha yüksekti.

Bu sonucu insanlara uyarlarsak deney şuna işaret ediyor: Annenin sahip olduğu, konaklarına ve kendilerine yararlı olacak şekilde evrilmiş yerleşik mikroplar, gebeliğin pek çok fizyolojik ve patolojik özelliklerini, en azından kısmen, kontrol eder. İnsanlık tarihinde çoğunlukla olduğu üzere gebelik sırasında besin az geldiğinde, annenin mikropları net metabolizmalarını öyle bir şekilde değiştirir ki besinden alınan kalori miktarında artış olur. Bu yolla mikroplar, kendilerine yeni bir yuva sağlayacak olan bir sonraki kuşağın doğup büyüme olasılığını artırır.

O halde mikrop bileşimindeki değişmeler, gebelikte sıklıkla oluşan o fazla kilolardan ve ayrıca şeker ve glukoz düzeylerinin artışından kısmen sorumlu olabilir. Bu akla yatkın; doğacak bebeğin başarısını optimize etmek için anne daha fazla enerji depoluyor.

Bu sürecin sonuçlarından biri, bazı kadınların gebelik diyabetine yakalanması oluyor; bedenleri üzerinde stres yaratmadan fazla kilolarla başa çıkamıyorlar. Çoğu zaman sorun hafif oluyor ve doğumdan birkaç hafta sonra ortadan kalkıyor. Az sayıdaki şanssız vakada ise diyabet şiddetli oluyor. Ruth'un deneyinden çıkan iyi haber şu ki, günün birinde enerji depolarını optimize etmek için gebelerin bağırsak mikroplarını yönlendirmeyi başarabilir ve diyabeti hafifletebiliriz. Gebeliğin ilk üç ayında anneden alınan mikropların ona ye-

niden verilmesiyle veya belki diyabete yakalanmamış kadınlardan alınan mikropların verilmesiyle bunu yapabiliriz. Ya da belki annelere prebiyotik –her kadının kendi yerleşik mikroplarının bileşimini destekleyecek biçimde tasarlanan besinler– verebiliriz. Bu araştırmalar gebeliği birazcık daha güvenli hale getirecek yeni olasılıkların kapısını aralıyor.

❖

Annenin bağırsak kanalındaki mikroplar enerji depolarken, başka bir mikrop popülasyonu da –bu kez vajinasında– değişmeye başlar. Onlar da bebeğin doğumuna hazırlanır. Daha önce söz ettiğimiz gibi, üreme çağındaki kadınlar vajinal kanallarını daha asidik yapan bakteriler, birincil olarak da laktobasiller taşır. Bu ortam, aside karşı duyarlılığı olan tehlikeli bakterilere karşı güçlü bir savunma sağlar. Ayrıca laktobasillerde de başka bakterileri engelleyen veya öldüren etkili bir molekül cephaneliği evrilmiştir.

Gebelik sırasında, bu korumacı laktobasiller artar ve baskınlaşır; diğer yerleşik türlere ve olası işgalcilere yer bırakmaz. Çoğu gebelikte 38 ila 39. hafta civarında gerçekleşen asıl olay –doğum– için vitesi yükseltirler. Süreci başlatanın ne olduğunu, neden bir kadın normalden iki hafta erken doğum yaparken bir başkasının bir hafta geç doğum yaptığını bilmiyoruz. Bu işte de mikropların parmağı olduğundan kuşkulanıyorum.

Annenin suyu geldiğinde, bir sıvı seli vajinasına hücum eder ve içinden çıkıp bacaklarına akarken, bakterileri süpürür. Artık laktobasillerin baskın olduğu bu akıntı, annenin derisini hızla kolonize eder.[7] Bu sırada bebek hâlâ rahimde, çıkışa hazırlanmaktadır. Doğum ilerledikçe kasılmalar güçlenir ve rahim ağzını tamamen genişlemeye zorlar ki bebek çıkabilsin. Adrenalin ve oksitosin de dahil olmak üzere bir hormon seli, anne ve bebekte dalga dalga yükselir.

Doğum hızlı da olsa yavaş da olsa, önceden mikropsuz olan bebek kısa sürede vajinadaki laktobasillere temas eder. Çok esnek olan vajina, bebek geçerken onun yumuşak cildinin her yüzeyini, eldivenin eli sardığı gibi sarar. Bu sarışla birlikte aktarım gerçekleşir. Be-

beğin cildi, sürtünen vajinal mikropları emen bir süngerdir. Bebeğin başı aşağı dönüktür ve doğum kanalına sıkıca oturacak şekilde annenin arkasına doğru çevrilir. Bebeğin emdiği ilk sıvılar, bazı dışkı maddeleri de dahil olmak üzere annenin mikroplarını içerir. Doğum antiseptik bir süreç değil, ama çok uzun süredir böyle olagelmiş; en azından en eski memeli atalarımızdan bu yana öyle.

Bebek doğduktan sonra, artık laktobasillerle dolu olan ağzını içgüdüsel olarak annenin meme ucuna doğru uzatır ve emmeye başlar. Doğum süreci, bebeğin vücuduna giden ilk süte laktobasilleri katar. Bu etkileşim daha kusursuz olamazdı. Laktobasiller ve diğer laktik asit üreten bakteriler, sütteki başlıca şeker olan laktozu parçalayarak enerji üretir. Bebeğin ilk besini, sütün kolostrum adı verilen bir biçimidir; koruyucu antikorlar içerir. Vajina, bebek, ağız, meme ucu ve sütü içeren eylemlerin koreografisi, yenidoğanın bağırsak kanalındaki başlangıç bakterilerinin arasında bebek için sütü sindirebilecek türler olmasını garantiler. Ayrıca bu türler, muhtemelen daha tehlikeli olan rakip bakterilerin bebeğin bağırsağını kolonize etmesini engelleyen antibiyotiklerle silahlanmıştır. Doğum yaklaştıkça annenin vajinasında çoğalan laktobasiller, bebeğin önceden steril olan mide-bağırsak kanalında baskınlaşan ilk organizmalar olur; arkalarından gelecek mikrop popülasyonlarının temelidirler. Bebek artık bağımsız yaşama geçmek için gereken her şeye sahiptir.

Birkaç gün sonra anne sütü geldiği zaman bebeğe daha da olağanüstü yararlar sağlar. İçinde oligosakkarit adı verilen, bebeklerin sindiremediği karbonhidratlar bulunur. Bebeklerin doğrudan kullanamayacağı enerji zengini bileşikleri süt neden içersin ki? Nedeni mikroplar. Sağlıklı bebeklerdeki ilk türlerden bir diğeri olan *Bifidobacterium infantis* gibi bazı bakteriler, oligosakkaritleri yiyerek enerji kaynağı olarak kullanabilir. Anne sütü, istenen bakterileri seçip onlara rakipleri karşısında avantajlı bir başlangıç sağlayacak biçimde oluşturulmuştur. Anne sütünde üre de bulunur; üre idrardaki başlıca atık ürün olup bebekler için toksiktir. Mevcut olmasının nedeni yine seçilmiş yararlı bakterileri beslemektir; onlara, bebekle doğrudan azot rekabetine girmelerine neden olmadan, kendi proteinlerini yapmaları için azot kaynağı sağlar. Doğanın, annenin atık

ürününün bebeğe yararlı bakterilerin gelişimini desteklediği bir sistem oluşturması ne kadar da akıllıca.

Bebekler çok çeşitli bakterilerle dolup taşan bir dünyaya doğar ama onları kolonize edenler rastlantısal değildir. Çağlar içinde evrilmiş senaryonun bir uzantısı olarak, Doğa iyi adamları seçer; yani gelişmekte olan bebek için yaşamsal metabolik işlevleri sağlayan, bebeğin bağırsaklarını kaplayan hücreleri besleyen ve kötü adamlara yer bırakmayanları.

Bu arada, annenin cilt bakterileri bebeği kolonize etmekle meşguldür ve her öpücükle ağız bakterileri de geçer. Uzun zaman önce anneler bebeklerini yalayarak temizlerdi ve birçok hayvan hâlâ öyle yaparak mikroplarını sonraki kuşağa aktarıyor. Fakat artık bir bebek vajinal yolla doğduğunda, herkes bir an önce onu temizlemek, rahimde bebeği kaplayan katmanı çıkarmak telaşı içinde oluyor. Fetüsün cildinin ürettiği verniks adlı bu maddede yüzlerce yararlı bileşen bulunur; bazı tehlikeli bakterileri baskılayan proteinler de dahil. Hastane personeli bebeği anneye sunmanın ve tüm o fotoğraflar için tertemiz yapmanın telaşında olduğundan, verniks genellikle yıkanıp atılır. Çağlar boyunca muhtemelen tüm insan yavrularını korumuş olan bir katmanı yıkayıp atarak, o bebeğe iyilik mi ediyorlar? Bunu henüz hiç kimse ayrıntılı olarak incelememiş olsa da, verniksin bazı yararlı bakterileri çekmeye ve olası patojenleri itmeye yaradığına ilişkin bir önsezim var.

Doğan bebeği kolonize eden bu ilk mikroplar dinamik bir süreç başlatır; sonradan oluşacak olan, daha yetişkinvâri mikrobiyotaya ortam hazırlarlar. Bebekteki genleri etkinleştirir* ve gelecekteki mikrop popülasyonları için nişler inşa ederler. Bağırsakta bağışıklık gelişmesine yardım edecek olan uyarım, onların varlığının ta kendisidir. Bizler farklı mikrop sınıflarında büyük ölçüde ortak olan yapıların tanınmasına dayalı olarak yüzeylerimizi koruyan proteinler-

* DNA farklı proteinleri kodlayan genler içerir. Bazı dış etkenler bazı genlerin etkinleşip etkinleşmemesi üzerinde etkili olabilir yani genleri açıp kapatabilir. Kapatılan (susturulan) bir genin kodladığı protein üretilmez (gen ifade edilmez), dolayısıyla o gen o birey için var değilmiş gibi olur (genin sonraki kuşağa aktarılma olanağı hâlâ vardır ve yeni bireyde etkinleşebilir). –*ç.n.*

den, hücrelerden, arıtıcılardan ve bağlantılardan* oluşan bir bağışıklık sistemiyle doğarız. Fakat kendimiz ile kendimiz olmayanı net bir şekilde ayırt edecek olan edinilmiş bağışıklığı biz geliştirmek zorundayız. Ömrümüzün başında sahip olduğumuz mikroplar, bu süreçteki ilk öğretmenlerdir; gelişmekte olan bağışıklık sistemine neyin tehlikeli olup neyin olmadığı konusunda yol gösterirler.

Aylar geçerken, bebekler daha fazla mikrop edinir. Bu mikropları, yedikleri daha karmaşık besinlerden ve de çevrelerindeki insanlardan alırlar: Anne, baba, büyükanne, kardeşler, diğer akrabalar ve daha sonraları da komşular, sınıf arkadaşları, dostlar ve başka insanlar. En sonunda süreç iyice rasgele duruma gelir. Farklı mikroplara maruz kalınır ve farklı mikroplar yerleşir. Daha önce belirttiğim gibi, üç yaşına gelindiğinde herkes kendi benzersiz mikrop temelini edinmiş olur.[8] Bana göre kayda değer bir durum bu. Sadece üç yıl içinde, çok çeşitli mikroplar kendi kendilerini, yetişkin mikrobiyotasının karmaşıklığına sahip bir yaşam destek sistemi biçiminde organize eder. Bu, her insan için gerçekleşir. İlk yerleşik mikropların en dinamik olduğu bu üç yıl, bebeğin metabolik, immünolojik ve nörolojik olarak geliştiği dönemdir. Bu kritik dönem, çocukluğumuzda, ergenliğimizde, yetişkinliğimizde ve yaşlılığımızda ortaya çıkan tüm biyolojik süreçlerin temelini oluşturur; tabii onu bozacak bir şey olmazsa.

❖

Sezaryen doğum, anneden çocuğa mikrop geçişi açısından pek farkında olunmayan bir tehdit oluşturuyor. Doğum kanalından geçip laktobasil edinmek yerine, bebek annenin karın duvarı açılarak cerrahi işlemle rahimden alınıyor. Bu işlem, Roma döneminde bebeğin yaşamını kurtarmak için icat edilmişti. Anneler hep ölürdü.

Günümüzde sezaryen çok güvenli çünkü hemen her zaman hastanelerde deneyimli doğum uzmanları tarafından gerçekleştiriliyor. Annenin veya bebeğin yaşamı herhangi bir nedenle tehlikeye girdi-

* *İng. junction*, hücreler arasında bağlantı kurulmasını sağlayan yapı. –*ç.n.*

ğinde, genellikle kısa sürede acil sezaryen yapılır. Uzamış doğum veya doğumun ilerleyişinin aksaması, fetal distres,* amniyotik kese yırtılması veya kordon sarkması,** annenin tansiyonunun yükselmesi, bebeğin ters konumlanması veya doğum kanalından geçemeyecek denli iri olması, sık görülen cerrahi müdahale nedenleridir. Bazı toplumlarda bu tür acil sezaryenlerin oranı %20'ye dayanırken, İsveç'teki daha holistik topluluklarda bu oran yaklaşık %4'tür.[9]

Sezaryen öylesine güvenli ki, çeşitli nedenlerden ötürü pek çok kadın sezaryeni tercih ediyor. Birinci neden, doğum yapmanın acısından kaçınmak ya da acıyı azaltmak. Bu önemsiz bir mesele değil. Kişisel veya kültürel nedenlerden dolayı, bazı kadınlar doğum yapmaktan korkuyor. Güvenli bir başka seçeneğin olduğu durumda, milyonlarca kadın onu seçiyor. Meslek sahibi bazı kadınlar, çalışma programları önemli olduğu için sezaryeni tercih ediyor. Bazı kadınlar da önemli bir düğüne veya mezuniyete katılabileceklerinden emin olmak için sezaryen randevusu alıyor. Kendi doğum doktorları grup çalışması*** yapan bazı kadınlar da sezaryeni seçiyor ki bebeklerini istedikleri doktorun doğurtmasını garantilesinler.

Ayrıca hekimler de hastalarının doğum yöntemi seçimlerini etkileyebiliyor. Bazıları, herhangi bir fetal distres belirtisi gördüklerinde veya annenin sorun yaşayacağından kuşkulandıklarında çok temkinli davranıyor. Örneğin bebek ters konumlandığında doğal doğum tehlikeli olabilir. Bununla birlikte, ters duran bebeklerin çoğu doğum başlamadan kısa bir süre önce başını aşağı döndürür. Daha az iyi niyetli bir yorumla, bebeği sezaryenle almanın vajinal doğumu beklemekten daha az zamana ve telaşa mal olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca çoğu doktor ve hastane sezaryen gibi operasyonlar yaparak, doğal doğumlardan kazandığından daha fazla para kazanıyor.

* Fetüsün kalp atışının değişmesi, kan akışında ve kimyasında değişiklik oluşması. –*ç.n.*

** Göbek kordonunun rahim ağzından vajinaya doğru çıkması. Sarkan kordon sıkışırsa bebeğe oksijen iletilemeyeceğinden, sonuç kalıcı beyin hasarı ya da ölüm olabilir. –*y.n.*

*** Grup çalışması yapan doktorlar ortaklaşa çalışarak tüm gebelere bakar. Bir gebenin doğum vakti geldiğinde hangisi hastanedeyse, doğuma o girer. –*ç.n.*

Tüm bu nedenlerden dolayı, ABD sezaryen oranları 1996'da 5 doğumda 1'den daha azken, 2011'de 3 doğumda 1'e yükseldi: %50'lik bir artış.[10] Öte yandan sezaryen oranları dünyanın farklı yerlerinde şaşırtıcı bir çeşitlilik sergiliyor. Brezilya'da tüm doğumların yarısı sezaryenle gerçekleşiyor. İtalya'da bu oran %35'e yakın ama sezaryenin icat yeri olduğu düşünülen Roma'da çok daha yüksek. Tıbbi tutuculuklarıyla övünen İskandinav ülkelerinde, doğumların %20'sinden azı sezaryenle gerçekleşiyor; Hollanda'da ise oran %16 civarında.[11]*

Neden bu kadar fark var? Doğum yapma eylemi her yerde aynı. Tek açıklama, yerel uygulamalar ve gelenekler arasındaki farklar. Roma'da yaşayan kadınlar, bugünlerde sadece tek bir çocuk sahibi olma eğiliminde; çoğunlukla otuzlu yaşlarında gebe oluyorlar ve çoğunlukla yoğun bir kariyerleri oluyor. Sezaryen olma olasılıkları, İtalya'nın geri kalanındaki kadınlardan iki kat fazla; bu da sezaryene yönlendirenin pelvik anatomi olmadığına işaret ediyor.

Ne olmuş yani? Sezaryen oranının yüksek olması sorun mu? Eğer anneyi daha rahat ettirecekse, hekim için daha kolaysa, hastane faturasından başka bedeli de yoksa, neden sezaryen yapmayalım ki?

Aslında bir bedel var –biyolojik bir bedel– ve bebeği etkiliyor. Eşim Gloria, birkaç yıl önce Venezuela'daki Amazonas Eyaleti'nin başkenti olan Puerto Ayacucho'da birkaç haftalığına mahsur kalmıştı. Yaklaşık 20 yıldır orada besin ve mikrobiyoloji araştırmaları yürütüyordu ve Amerika Yerlilerinin mikrobiyomlarını örnekleme izni vardı. Yeni keşfedilen bir Amerika Yerlisi köyünden mikrop toplamak için cangıla girmeyi beklemiş ama sağlık ekibi için ayarlanan helikopter uçuşu iptal edilmişti. O da yararının dokunabileceğini düşünerek yerel hastaneye gitmişti. Acaba vajinal yolla doğan bebekler ile sezaryenle doğanlar arasında, üzerlerinde bulunan mikroplar bakımından herhangi bir fark var mıydı? Hiç kimse bu tür bir araş-

* T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2021 tarihli Sağlık İstatistikleri Yıllığı'nda, Türkiye'de 2021 yılında sezaryenle doğumların tüm canlı doğumlar içindeki oranının %58,4 olduğu belirtiliyor. Aynı rapora göre, dünya ülkeleri içinde Türkiye'den daha yüksek sezaryen oranına sahip olan tek ülke (%58,6 ile) Meksika (bkz. https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/45316,siy2021-turkcepdf.pdf?0). *–y.n.*

tırma yapmamıştı.

Araştırmada yaşları 21 ile 33 arasında değişen dokuz kadın ve onların yeni doğan on bebeği yer aldı. Dört anne doğal yolla, beş anne ise planlanmış sezaryenle doğum yapmıştı. Gloria, doğumdan bir saat önce her annenin cildinden, ağzından ve vajinasından mikrop örnekleri almıştı. DNA dizilemesi yaparak, kadınların hepsinin her bir bölgesinde bulunan başlıca bakteri grubu oranlarının benzer olduğunu ortaya koydu.

Her bir bebeğin cildi, ağzı ve burnu da doğumdan sonraki en fazla 15 dakika içinde örneklenmişti. Mekonyum denen ilk dışkıları ise 24 saat sonra örneklenmişti.

Doğum yapmadan önce tüm annelerin vücutlarının içinde ve üzerinde birçok farklı bakteri türü varken, vajinal doğum yapan annelerin ciltlerinde artık amniyotik sıvıya işaret eden bolca laktobasil vardı. En önemlisi de, bebekler doğum şekline bağlı olarak farklı bir örüntü sergiliyordu. Vajinal yolla doğan bebeklerin ağızları, ciltleri ve ilk bağırsak hareketleri, annenin vajinal mikroplarıyla doluydu: *Lactobacillus*, *Prevotella* veya *Sneathia* türleri. Sezaryenle doğanlarda ise deride bulunan bakteriyel topluluklar vardı; baskın olanlar *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* idi. Bir başka deyişle başlangıç mikropları, annelerinin vajinasıyla veya herhangi bir vajinayla ilişkili değildi. Tüm bölgelerindeki – ağız, deri, bağırsak– mikroplar, insan derisi üzerindeki örüntüye ve ameliyathanede havada uçuşan organizmalara benziyordu; buna hemşirelerin ve doktorların cildindekiler ve çamaşırhaneden gelen çarşafların üzerindeki bakteriler de dahildi. Annelerinin laktobasilleri tarafından kolonize edilmemişlerdi. Bu bakterilerin süslü isimleri var ama asıl dikkat çekmesi gereken gerçek şu ki, sezaryen bebeklerinde bulunan temel mikrop popülasyonları, insanın yüz binlerce yılı aşan evrim sürecinde seçilime uğramış olanlar değildi.

Gloria yeni doğan bebekleri incelemişti ama diğer araştırmalardan biliyoruz ki, bebekler yaşamın ilk aylarında daha geniş bir dünyayla karşı karşıya kaldıkça, sezaryenle ve vajinal yolla doğan bebeklerin mikrobiyomları benzeşmeye başlıyor. İlk zamanlarda aralarında görülen farklar azalıyor. Bunun bir nedeni, er ya da geç her-

kesin vücutta benzer roller oynayan organizmalara maruz kalması olabilir. Ama belki de doğumdaki o ilk farklılıklar sandığımızdan daha önemlidir. Ya bu ilk mikrop sakinler, hızla gelişen bebeğin vücudundaki hücrelerle kritik bir şekilde etkileşime giren sinyaller veriyorsa? Bunu daha sonraki bölümlerde ele alacağız.

❖

Bir bebeğin yeni edinilmiş yerleşik mikroplarına yönelen bir diğer tehdit ise anneye verilen antibiyotiklerle ilgili. Talidomid olayından sonra, gebelere ilaç vermek konusunda tıp camiası çok daha temkinli duruma geldi. Peki gebelere önerilen antibiyotiklerin güvenli olduğu anlamına mı geliyor bu? Ayrıca kimin için güvenli; anne için mi, yoksa fetüs için mi?

Doktorların çoğu, gebelik sırasında öksürük, boğaz ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu gibi her çeşit hafif enfeksiyon için penisilinleri reçete etmenin güvenli olduğunu düşünüyor; buna ampisilin, amoksisilin ve Augmentin dahil. Bazen doktorlar annenin viral bir enfeksiyonu olduğunu düşündüğünde, "her ihtimale karşı" (yani aslında bakteriyel enfeksiyon olması gibi küçük bir olasılığa karşı) yine antibiyotik veriyorlar. Bildiğimiz gibi, antibiyotikler annenin vücudunun her noktasındaki yerleşik mikropları etkiliyor; duyarlı bakterileri eleyip dirençlilerin seçilmesine yol açıyor. Annenin antibiyotik alımı doğuma ne kadar yakın zamanda olursa, bebeğine dengesiz bir mikrop topluluğu aktarma olasılığı o kadar büyüyor.

Sırada doğum olayı var. Doğum yapmakta olan kadınlar, sezaryen sonrası enfeksiyona karşı ve B grubu streptokok enfeksiyonunu önlemek için rutin olarak antibiyotik alıyor. Bugün ABD'deki kadınların yaklaşık %40'ı doğum yaparken antibiyotik alıyor; bu da yeni doğan bebeklerin %40 kadarının, mikroplarını edinirken ilaçlara maruz kalması demek oluyor.

30 yıl önce, kadınların %2'si sezaryenden sonra enfeksiyona yakalanıyordu. Bu kabul edilemezdi; o yüzden şimdi %100'ü ilk kesiden önce önlem olarak antibiyotik alıyor.

Antibiyotikler ayrıca yenidoğanlarda B grubu streptokokların

yol açtığı ciddi bir enfeksiyonu önlemek için kullanılıyor. Bu bakteriler bağırsakta, ağızda, deride ve bazen vajinada yaşar ve annede nadiren sorun yaratır. Streptokokların insan vücudunda en sık rastlanan mikrop gruplarından biri olduğunu hatırlayın. ABD'deki gebelerin dörtte biri ila üçte biri B grubu streptokok taşıyor.

Ancak bağışıklık sistemi henüz çalışmayan yenidoğanlar için B grubu streptokok bazen ölümcül olabilir. Bu tür enfeksiyonlar ender olsa da uzmanlar tüm gebelerin doğuma yakın bir zamanda mikrop taramasından geçirilmesini öneriyor. Pozitif çıkarsa, bebek doğum kanalına inmeden kısa bir süre önce bir doz penisilin veya etkisi benzer bir antibiyotik veriliyor.

Sorun şu ki, antibiyotiklerin nokta atışı yapmayıp geniş kapsamlı olduğunu biliyoruz. Antibiyotik, B grubu streptokoku öldürür ama çoğunlukla dost olan başka bakterileri de etkiler ve duyarlı bakterileri öldürür; böylece dirençli olanlar seçilime uğramış olur. Bu uygulama, kuşaktan kuşağa aktarım başlamadan hemen önce, annenin vücudunun her yanındaki mikropların bileşimini değiştirir.

Bebek de benzer şekilde kasıtsız sonuçlardan etkilenir. Fetüsün kan dolaşımına veya anne sütüne geçen herhangi bir antibiyotik, kaçınılmaz olarak bebeğin yerleşik mikroplarının bileşimini etkileyecektir. Ömrüne kanında veya bağırsağında penisilinle başlayan bir bebek, penisilin olmadan başlayandan farklıdır çünkü antibiyotik her çocuğun gelişmekte olan mikrobiyomunu etkiler; bunun ne anlama geldiğini ise daha yeni anlamaya başlıyoruz. Olası bir senaryo, antibiyotiklerin bazı bakteri popülasyonlarını azaltıp ötekileri artırması. Etkinin geçici ve önemsiz mi, yoksa kümülatif bir sürecin ilk adımı mı olduğu bilinmiyor. Bunun daha ileri araştırma gerektiren önemli bir konu olduğunu düşünüyorum.

Sonuç olarak, ABD'de her yıl bir milyonun üstünde gebe, B grubu streptokok taramasında pozitif çıkıyor ve bebeklerinin B grubu streptokok kapmasını önlemek için hepsi doğum sırasında damardan penisilin alıyor.[12] Ama 200 bebekten sadece 1'i gerçekten de annesinden aldığı B grubu streptokok nedeniyle hastalanır.[13] 1 çocuğu korumak için 199 başka çocuğu antibiyotiklere maruz bırakıyoruz. Daha iyi bir yol olmalı.

Ara sıra görülen alerjiler dışında penisilinin fark edilmiş herhangi bir bedeli yokken, kitlesel aşırı tedavi bir sorun gibi görünmüyordu. Peki ya değişen mikrop bileşimleri bebeğin metabolik, immünolojik ve/veya bilişsel gelişimini etkiliyorsa? Benim laboratuvarımda ve başka laboratuvarlarda yürütülen deneylerden göreceğimiz gibi, bu tür korkuların somut bir dayanağı var.

Günümüzde ciddi B grubu streptokok enfeksiyonuyla doğan bebeklerin sayısı azalırken, diğer enfeksiyonların oranının yükseliyor olabileceği de bir başka önemli husus. Penisilin bazı bakterileri öldürerek veya engelleyerek, başkalarını yani dirençli bakterileri seçilime uğratıyor; hassas yenidoğanları enfekte edebilen bazı virülan *E. coli* suşlarını mesela. Dolayısıyla ciddi yenidoğan enfeksiyonlarından kaçınmak için her yıl bir milyon anneyi penisiline maruz bırakmanın net olumlu etkisi beklenenden daha düşük olabilir. Bir meslektaşımla yakın zamanda yaptığım bir konuşma da ayrıca korkutucuydu. Eşinde B grubu streptokok negatif çıkmış ama doktor yine de ona yüksek dozda penisilin vermek istemiş ("gözden kaçırmış" olmaları ihtimaline karşı). Neyse ki eşi reddetmiş.

Pek çok kadın bir doz antibiyotik de epizyotomi sırasında alır, yani bebeğin başı çıkarken yırtılmayı ve aşırı kanamayı önlemek için vajinal duvara cerrahi bir kesik atılması sırasında. Bir nesil önce, doğum yapan ABD'li kadınların yarısına epizyotomi yapılmıştı. Şimdi âdet değiştiği için üçte birine yapılıyor. Ama Latin Amerika'da ilk kez vajinal yolla doğum yapan 10 kadından 9'una yapılıyor.[14] Oranlar, yerel âdetlere ve hekim tavsiyesine göre değişiyor. Fakat çoğu anne, bebeği doğarken antibiyotik aldığının hiç farkına varmıyor; ya onlara hiç söylenmemiş oluyor ya da söylendiğinde bir şey ifade etmiyor.

Son olarak, bebekler antibiyotiğe doğrudan da maruz kalıyor. Çoğu ebeveyn, bugün ABD'de doğan tüm bebeklere doğumdan hemen sonra antibiyotik verildiğinin farkında değil. Nedeni şu: Uzun yıllar önce, antibiyotikler yokken, cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olan belsoğukluğuna yakalanmış kadınlar, hastalığın hiçbir belirtisini göstermeseler bile belsoğukluğuna neden olan bakteriden kurtulamıyordu. Enfekte oldukları ancak bebeklerinde korkunç bir

göz enfeksiyonu oluştuğunda anlaşılıyordu. Bebek doğum kanalından geçerken, söz konusu bakteriler yüzüne yapışıyordu. Gonokokal oftalmit denen göz enfeksiyonu bazen o kadar şiddetli oluyordu ki bebeği kör ediyordu.

Yüz yıldan fazla bir süredir bebeklere bu enfeksiyonu önlemek için göz damlası veriliyor; önceleri gümüş nitrat veriliyordu, daha yenilerdeyse antibiyotik verilmeye başlandı.[15] Antibakteriyel etkinin çoğu yerel kalsa da, geniş spektrumlu antibiyotikler kan dolaşımına emilir ve yenidoğanın vücudunda dolaşır. Doz düşüktür, ancak başlangıç popülasyonları tam gelişirken bebeğin yerleşik mikroplarının bileşimini etkilemesi olası. Laboratuvarım, bozucu etkinin büyüklüğünü ölçmek için yakında bir incelemeye başlamayı umuyor.

Yani her yıl ABD'de doğan 4 milyon bebek, çok feci ama çok da nadir görülen bir hastalığı önlemek için antibiyotik tedavisi görüyor. Daha iyi bir tarama yöntemi geliştirebilmeliyiz, böylece en yüksek risk altındaki bebekleri, belki de yılda milyonlarca doğumdan birkaç yüzünü hedef alabiliriz.[16] İsveç'te bebeklere gümüş nitrat veya antibiyotik göz damlası verilmiyor ve bu durum enfeksiyon oranlarını etkilemiyor, yani daha dikkatlice risk ve yarar değerlendirmesi yapmak için önümüzde bir örnek var. Fakat risk altındaki birkaç yüz bebeği korumak için birkaç milyon bebeğe ilaç tedavisi uygulamayı içeren halk sağlığı formülasyonlarının hepsi, verilen antibiyotiğin herhangi bir biyolojik bedeli olmadığı fikrine dayanıyor. Peki ya bedelsiz değilse?

9
Unutulmuş Bir Dünya

ANTİBİYOTİKLERİN ÇOCUKLARDA ve yetişkinlerde süregiden aşırı kullanımı, değişen doğum uygulamaları ve çiftlik hayvanlarına dünya kadar ilaç verilmesi, kaçınılmaz olarak hem dost hem de düşman bakterilerimiz üzerinde bir etki yaratıyor. 15 yılı aşkın süre önce bunların ne gibi etkiler olabileceği üzerinde düşünmeye ve şu fikri formüle etmeye başladım: Kadim ve işlevleri değişmemiş mikrop yerleşimcilerimizi yitirmek, şu sözünü ettiğim çağımızın salgınlarına yol açıyor olabilir; yani obezite, çocukluk diyabeti, astım ve diğerlerine.

Sonraki beş bölüm, bu hipotezi doğrulamak için önce Vanderbilt Üniversitesi'ndeki ve 2000 senesinden beri de New York Üniversitesi'ndeki laboratuvarımda yaptığım deneylerin sonuçlarını açıklıyor. Yoğun bir emekle yürüttüğümüz çalışmalarda birçok sürprizle, başarısızlık ve başarıyla, her türden hayal kırıklığıyla karşı karşıya kalıyoruz. Yine de çalışma devam ediyor; heyecan verici günler fiyaskolardan daha fazla ve bir yerlere varıyoruz. Bazı günler sonuçlar o kadar net ve o kadar güzel oluyor ki (bulgularını sanatla sunmayı öğrenen harika öğrenciler sayesinde), doğru olduklarına inanamıyorum. Ama iyi sonuçlar tekrar tekrar gözlemleniyor ve gerçek olduklarını bu şekilde anlıyoruz. Ve elimi olabildiğince çabuk tutuyorum.

Kadim mide bakterisi *Helicobacter pylori* yaklaşık otuz yıldır rehberim oldu. 1979'da keşfedildiğinde, daha doğrusu birazdan anlayacağınız üzere yeniden keşfedildiğinde, insan sağlığı üzerindeki

etkisi açık değildi. Belirli hastalıklara yol açtığı ancak sonradan anlaşıldı. Benim araştırmam ise son 18 yıldır, *H. pylori*'nin sağlığımızı nasıl koruduğuna odaklanıyor.

Bizi hasta ediyor ve sağlığımızı koruyor: Çelişik gibi görünebilir ama doğal dünyada bu ikili karakteri sergileyen çok örnek var. Elli yılı aşkın süre önce, mikrobiyal ekolog Theodore Rosebury "amfibiyoz" terimini kullanıma soktu: iki yaşam formunun, koşullara bağlı olarak simbiyotik de olabilen, parazitik de olabilen bir ilişki kurması durumu.[1] Organizma sizin için bir gün iyidir; diyelim ki istilacıları savuşturur. Ertesi gün ise sizin karşınıza dikilir. Ya da herhangi bir günde ikisi de aynı anda olur. Bunun bir örneği de, daha önce ele aldığımız gibi viridans streptokokların insanlarda kolonileşmesidir. Amfibiyozla her yerde karşılaşılır; buna iş ilişkilerimiz ve evliliklerimiz de dahil. Bu fenomen, aralıksız süren doğal seçilimin incelikli etkileşimleri zorunlu kıldığı biyolojinin merkezindedir.

Amfibiyoz, kommensalizmden daha isabetli bir terimdir. Kommensalizm akşam yemeğine gelen misafirleri tanımlamak için de kullanılabilir; sofraya bir tabak daha koymak çok zor değildir ama misafirlerin mutfağa bir katkısı yoktur. Yakın zamana kadar, insan vücudunda yaşayan ve normal flora denen mikroplara bakış açımız aşağı yukarı böyleydi. Artık biliyoruz ki Rosebury'nin amfibiyoz terimi, bedenimizle yerleşik organizmalarımız arasındaki daha karmaşık ilişkiyi daha iyi tanımlıyor. *Helicobacter pylori*, bu etkileşimler için bildiğim en iyi model ve insanlarla arasındaki biyolojik arayüzü keşfetmek, normal yerleşik mikroplarımızın geniş dünyasını anlamamıza yardım edebilir.

H. pylori, esasen tek bir yerde –insan midesinde– bulunan kıvrık bir bakteridir. Mide duvarının hemen iç tarafında, kalın bir koruyucu mukus katmanının içinde milyarlarcası yaşar. Mukus, burundan anüse kadar mide-bağırsak kanalını kaplar. Yiyeceklerin aşağı kaymasına yarayan ve mide-bağırsak kanalının duvarlarını sindirim süreçlerinden koruyan bir jeldir. Mide-bağırsak kanalının her bölümünde yerel olarak üretilen mukus, kimyasal bileşim bakımından farklar sergiler ve en önemlisi de her bölümün kendi bakteriyel türleri bulunur. Midedeki mukus tabakası özellikle kalındır; besinleri

parçalamak ve patojenleri uzaklaştırmak için yüksek bir asiditeye sahip olan ortama karşı bariyer oluşturur. İşte *H. pylori*'nin bulunduğu yer orasıdır.

Helicobacter pylori evrimde derin köklere sahiptir. İlk ilkel memeli atasının, sonraki tüm midelerin taslağı olan tek bir midesi vardı. Fareler, maymunlar, zebralar ve yunuslar nasıl farklı yönlerde ilerlediyse, mideleri de öyle yaptı; her birinin kendi asit salgıları, mukus katmanı ve o nişe göre evrilmiş mikropları oldu. Bugün memelilerde birçok *Helicobacter* türü bulabiliyoruz: Domuzlarda *H. suis*, çitalarda *H. acinonyx*, yunuslarda *H. cetorum* ve insanlarda *H. pylori*.

İnsanların en az 100.000 yıldır *H. pylori* taşımakta olduğunu genetik incelemelerden biliyoruz; mevcut yöntemlerle zaten bu tarihten daha eskiyi belirleyemiyoruz. *Homo sapiens*'in 300.000 yıl önce Afrika'da ortaya çıkışından bu yana bu mikrobun bizimle olduğunu varsaymak mümkün. Bu uzun süreli bir ilişki, tek gecelik değil.

Genetik analizler tüm modern *H. pylori* popülasyonlarının beş ata popülasyonundan türediğini de söylüyor: ikisi Afrika'dan, ikisi kuvvetli bir şekilde Avrasya'yla bağlantılı ve biri Doğu Asya'dan. Organizmayı midelerinde gizli yolcular olarak taşıyan insanların dünyanın her yanına göç ederken izlediği yollara bakarak *H. pylori*'nin hareketinin izini sürebiliriz. Laboratuvarımda yapılan incelemeler, yaklaşık 11 bin yıl önce insanlar Bering Boğazı'nı geçerek Eski Dünya'dan Yeni Dünya'ya vardıklarında, midelerinde Doğu Asya *H. pylori* suşları olduğuna ilişkin kanıt sunuyor. Günümüzde, İspanyollar geldikten sonra meydana gelen ırksal karışımın bir sonucu olarak, Güney Amerika'nın kıyı kentlerinde Avrupa suşları baskınlık gösteriyor. Ancak saf Doğu Asya suşları, kıtanın derinliklerindeki cangıllarda ve dağlık bölgelerde yaşayan Amerika Yerlileri arasında hâlâ bulunabiliyor.[2]

Yakın zamana kadar, hemen her çocuk ömrünün başında *H. pylori* tarafından kolonize edilirdi. Bu mikrop, midenin bağışıklık yanıtlarını hem çocuğun hem de mikropların yararına olacak biçimde şekillendirirdi. *H. pylori* bir kez yerleşince, önemli ölçüde kalıcı olur. Temas ettiğimiz diğer pek çok mikrop öyle olmaz; köpeğinizin ağzındaki bakteriler, yoğurttaki bakteriler ve soğuk algınlığına ne-

den olan virüsler gibi. İçimizden geçip giderler. Ama peristalsis nedeniyle, yani mukusu, besini ve atıkları mide-bağırsak kanalı boyunca itip çıkartan hareket sonucunda bir kısım *H. pylori* vücudun dışına atılsa bile tümden gitmemesi için bir strateji evrilmiş. *H. pylori* yüzebilir ve bir kişinin hayatının büyük bölümünde sayısını koruyacak kadar hızlı çoğalabilir. Binlerce yıldır bu bakteriler akıntıya karşı başarılı bir şekilde savaştı ve yakın zamana kadar midede mutlak bir hâkimiyet kurmuştu. Bununla birlikte *H. pylori* burada anlattığım hikâyenin geçtiği 20. yüzyıla hazırlıklı değildi. Ama önce zamanda biraz daha geriye gitmeliyiz.



On dokuzuncu yüzyılda ilk patologlar, hasta insanlardaki normal ve anormal dokuları karşılaştırmak için mikroskop kullanıyordu. Bu, tıbbi patoloji disiplininin başlangıcıydı ve farklılıkları hemen görüyorlardı. Normal dokuların düzenli şekilleri ve mükemmel simetrileri, kusursuz dizilmiş sıra sıra hücreleri olur. Fakat bir yara, iltihaplı bir eklem veya şişmiş bir apandis gibi enfekte dokulara, engin bir asker ordusu gibi yüzeyi örten akyuvarlar sızar. Akyuvarlar başka zamanlarda da bir patojenle giriştikleri savaşta yıkılan dokuların kalıntılarını içeren, irinle dolu bir bölgenin etrafında çember oluşturur.

İltihap (enflamasyon) adı verilen bu tür sızıntılar, bir enfeksiyon veya artritle birlikte hissettiğimiz şişlik, kızarıklık, sıcaklık ve hassasiyetle ilişkilidir. Bazen iltihap ağırdır, azmış bir çıbanda olduğu gibi; bazen de hafiftir, fazla çalıştırılan ve ertesi gün ağrıyan bir kasta olduğu gibi.

Bu ilk patologlar ve klinisyenler mideye de baktılar ve orada, esasen herkesin içinde, virgül gibi kıvrık veya S harfi gibi sarmal çok sayıda bakteri olduğunu gözlemlediler. Fakat bu organizmalar büyümek için oldukça spesifik koşullara gereksinim duyuyordu ve mikrobiyologların petri kabında oluşturduğu türden kültürlerde yalıtılamıyorlardı. Mide-bağırsak kanalındaki pek çok başka organizma laboratuvarda yetiştirilebilirken, bu organizmalar yetiştirilemediği için kimlikleri meçhul kaldı ve bunun sonucunda da görmezden

gelindiler. Herkeste olan sıradan kommensaller (yani insandan faydalanan ama ona zarar vermeyen organizmalar) sayıldılar ve çok geçmeden de unutuldular.

Birkaç onyıl sonra, hekimlere midenin steril ve bütünüyle bakterisiz olduğu öğretiliyordu. Bakteri zengini bağırsağın komşusu olan midede hiç bakteri olmamasının elbette bir nedeni olmalıydı. Kıvrık bakterilere ilişkin her şeyi unutmuş olan profesörler de bir sebep icat ettiler: Belli ki bu kadar asidik olan midede hiçbir şey sağ kalamazdı. Mide asidinin gücü araba aküsündeki aside benzer olduğundan, bakterilerin o ortamda da yaşayamayacağı çıkarımını yapmak akla yatkındı. O zamanlar bakteriyel dünyaya bakışımız oldukça sınırlıydı; bakterilerin yanardağlarda, kaplıcalarda, granitte, derin deniz bacalarında ve tuz düzlüklerinde yaşayabileceği hiç aklımıza gelmezdi.

Doktorlar ayrıca fazla asidik bir midenin soruna neden olabileceğini biliyordu. Böyle bir mide hasar görebilir ve iltihaplanabilir; bu çok yoğunlaştığında mide duvarının yüzeyi parçalanıp ülser oluşturabilir. Ülser, midenin hemen aşağısındaki ilk incebağırsak bölümü olan onikiparmak bağırsağında da oluşabilir; şiddetli ağrı yapabilir. Bir kan damarını aşındırarak, bazen ölümcül olabilen ciddi kanamaya neden olabilir. Ya da mide duvarını delip geçerek, midenin içini karın zarı (periton) adı verilen ve genellikle steril olan boşluğa bağlayabilir. Eski günlerde bu da hemen her zaman ölümcüldü. Öğün aralarında veya gecenin bir yarısında, ülserli kişiler karınlarında ağrı veya yanma, şişkinlik ya da mide bulantısı yaşayabilir. Böyle ülserler sürekli olabilir veya arada bir çıkabilir.

1910'da Alman fizyolog Dragutin Schwarz, ülser oluşması için midenin asit içermesi gerektiğini fark etti. Mide asidi doğal olarak seyrelen ileri yaştaki insanlar hiç ülser olmuyordu. Schwarz'ın görüşüne göre asit yoksa, ülser de yoktu. Böylece doktorlar, ülserleri tedavi etmenin yolunun mide asiditesini azaltmaktan geçtiği kanısına vardı. Kuşaklar boyu hastalara süt içmeleri, anti-asit ilaçları almaları ya da midenin asit üretme becerisini ortadan kaldıran veya azaltan bir ameliyat yaptırmaları önerildi. Dahası, stres ülserleri daha da kötüleştiriyor gibiydi ki bu da neden büyüyüp küçüldüklerini

açıklıyordu. İnsanlara mide asitleriyle birlikte streslerini de kontrol etmeleri söylendi. Aslına bakarsanız, tıp öğrencisiyken ülserli erkeklerin anneleriyle pek geçinemediklerini ve psikosomatik hastalıklara en iyi örneklerden birinin ülser olduğunu öğrenmiştim. O ders, ülser tedavisinde psikoterapi kullanan tanınmış bir psikiyatr tarafından verilmişti. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, çok sayıdaki popüler şifanın her birinin önemli sınırlılıkları vardı ve ona verilen adla peptik ülser hastalığı büyük bir sorun olarak kaldı.

Sonra 1979 yılında, Avustralya'nın Perth kentinden bir patolog olan Dr. Robin Warren, bir kez daha midenin mukus katmanında bulunan bakterileri fark etti. Kullandığı rutin ve sonradan da özel üretilmiş boyar maddelerle, virgül ve S biçimli bakterileri net bir şekilde görebildi. Dikkatini çeken bir diğer şey ise bakterileri taşıyan insanların mide duvarlarının, mikroskop altında iltihap, yani Warren gibi patologların sık kullandıkları deyimle gastrit işaretleri gösterdiği oldu. Midedeki bakterilerin ilk keşfinden neredeyse yüz yıl sonra, Warren midenin hiç de steril olmadığını anlamıştı. İçinde bakteriler vardı ve iltihapla bir şekilde ilgileri olması gerektiğini doğru bir şekilde çıkarsadı. Peki acaba bunlar ne çeşit bakterilerdi? Neden mide asidi onları öldürmüyordu?

Birkaç yıl içinde Warren yaptığı gözlemleri, kendi "aydınlanma ânı"nı yaşamış genç bir asistan hekim olan Dr. Barry Marshall ile paylaştı. Marshall tıp literatürünü karıştırırken, peptik ülser hastalığı olan neredeyse herkesin aynı zamanda gastritinin de olduğunu öğrenmişti. Eğer bakteriler gastritle ilişkiliyse, ülserle de ilişkili olabileceklerini düşünmüştü. Hatta o peptik ülserlerin nedeni bile olabilirlerdi.

İki araştırmacı, ülseri olan ve olmayan hastaların biyopsilerini inceledi. Ülseri olan neredeyse herkeste, hem S biçimli bakteri hem de gastrit vardı. Ama ülseri olmayan birçok insanda da gastrit ve bakteriler vardı. Onlar da şöyle bir sonuç çıkardı: Gizemli bakterilerin varlığı, ülsere yol açmak için gerekli olan ama yeterli olmayan bir unsur olabilirdi; tıpkı yüksek mide asiditesi durumunda olduğu gibi.

Doktorlara (ben dahil) gastritin patolojik bir mide iltihabı oldu-

ğu öğretilirdi. Ancak geriye dönüp bakınca, bunun gerçekten patolojik mi, yoksa bakterilerle birlikte varoluşa yanıt olarak midede gelişmiş normal bir durum mu olduğunu sorgulayabiliyorum. Birazdan geri döneceğimiz bu nokta sadece akademik bir ayrım değil; *H. pylori* ile ilişkimizi anlamada aslında merkezi öneme sahip.

Nisan 1982'de Warren ve Marshall, dışkı örneklerinden *Campylobacter* organizmalarını yalıtmak için son birkaç yılda geliştirilmiş olan yöntemleri kullanarak, S biçimli mide bakterilerini ilk kez laboratuvarda çoğalttılar.[3] Böylece yüz yıl kadar önce Alman, Hollandalı ve Japon biliminsanlarının yapamadığını yapmış oldular. 1. Bölüm'de değinildiği gibi, bu bakteriyi önce "midesel kampilobakter benzeri organizma" (MKBO), ardından *Campylobacter pyloridis*, daha sonra ise *Campylobacter pylori* olarak adlandırdılar. Birkaç yıl sonra, daha kapsamlı bir çalışmanın ardından, organizmanın kampilobakter değil de önceden bilinmeyen kuzeni olduğu anlaşıldı. İşte o zaman yeni adını aldı: *Helicobacter pylori*. Warren ile Marshall'ın 1983'te *Lancet* dergisindeki ilk makalesini izleyen aylarda, başka araştırmacılar midede bu "yeni" organizmaları bulmaya ve bunların gastritle ilişkisini bildirmeye başladılar.

Ancak Marshall, bu organizmanın ülserde nedensel bir rol oynayabileceğine ve sadece yolcu olmadığına ilişkin kanıt istiyordu. Böylece 1984'te kendini kobay olarak kullandı. Testler midesinde hiç *H.pylori* bulunmadığını gösterdikten sonra bir organizma kültürünü yuttu. İlk başta hiçbir şey olmadı. Birkaç gün sonra ise hazımsızlık ortaya çıktı. Yeniden mide biyopsisi yaptığında *H. pylori*'nin var olduğu görüldü. Fakat daha da önemlisi, gastriti vardı; midesi ağrıyor ve nefesi kötü kokuyordu.

Birkaç gün sonra ikinci bir biyopsi yapıldığında, gastritin büyük ölçüde ortadan kalktığı görüldü. Ancak Marshall organizmanın kalıcı olabileceğinden endişe duyduğu için tinidazol adlı tek bir antimikrobik etken aldı ve makalesinden öğrendiğimiz kadarıyla, bir daha *H. pylori* tarafından hiç rahatsız edilmedi.[4]

Marshall'ın kendi üzerinde gerçekleştirdiği deney şunu gösterdi: *H.pylori* sadece gastrit ortamında çoğalmaktan ziyade gastrite bilfiil neden oluyordu. Fakat Marshall'ın akut gastriti sadece birkaç gün

sürüp kendiliğinden iyileşmişti. Onun durumu alışıldık kronik gastritten farklıydı. Kronik gastrit, midesinde *H. pylori* olan insanlarda onlarca yıl boyu sürer. Dahası, Marshall tek başına alındığında *H. pylori*'yi temizlemede etkisiz olduğunu artık bildiğimiz bir antibiyotik almıştı. Bu nedenle, geriye dönüp baktığımızda, enfeksiyon ve iltihabın kendiliğinden düzeldiğini biliyoruz. En önemlisi de, Marshall'da ülser oluşmamıştı.

Yine de bu çarpıcı deney kuşkucuların çoğunu, sık karşılaşılan bu organizmanın gerçekten de patojen olduğu fikrini kabule ikna etti. *H. pylori* iltihaba neden olduğuna göre, kötü bir mikrop olduğu açıktı. Çoğu kişi bu deneyi, bakteri içip kendini ülser eden ve böylece fikrini kanıtlayan çılgın ama cesur Avustralyalı'nın deneyi olarak hatırlar. Tabii bu doğru değil ama deney dünyanın dikkatini çekmişti.

Bir sonraki adımda, *H. pylori* ülsere doğrudan mı neden oluyor yoksa masum seyirci konumunda mı bulunuyor diye bakmak için, Marshall ve Warren ülser hastalarının bir kısmına antibakteriyel bir madde olan bizmut içeren bir rejim, bir kısmına da bizmut içermeyen bir rejim uyguladılar. Sonuçlar açıktı: Bizmut alan hastalarda ülserin tekrarlama oranı çok daha düşüktü. Diğer araştırmacılar da kendi çalışmalarında aynı ilişkileri buldular.[5]

Doktorlar artık ülser hastalarını antibiyotikler de dahil olmak üzere, antibakteriyel etkenlerle tedavi edebilirdi. Devrim niteliğinde bir gelişmeydi bu. Ülser tedavi edilebilirdi. Stresin ülsere neden olduğu fikrine elveda; mikroplara merhaba.

H. pylori'yi saf kültürde yalıttıkları için, gastrit ve peptik ülser hastalığıyla *H. pylori* arasındaki ilişkiyi ortaya koydukları için ve de ülser hastalığının tedavisini değiştirdikleri için Marshall ile Warren 2005 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Bu takdir, *H. pylori*'nin önemli bir insan patojeni olduğu ve midesinde onu taşıyan birinin onsuz çok daha iyi olacağı fikrini pekiştirdi.

Fakat ülser hastalığıyla ilgili hâlâ birçok gizem var. Erkeklerle kadınların *H. pylori* taşıma sıklıkları aynı civarda olduğu halde, neden ülsere erkekler çok daha fazla yakalanıyor? *H. pylori* çocukluğun başından yaşlılığa kadar taşınmasına rağmen, neden ülser yaşamın üçüncü onyılında ortaya çıkmaya başlıyor, sonraki yirmi yıl

içinde zirveye ulaşıyor ve sonra da geriliyor? Ülser neden oluştuktan birkaç gün veya hafta sonra iyileşiyor ve ardından haftalar, aylar ya da yıllar sonra tekrar ediyor? *H. pylori* ile olan bağlantıyı bulmak, ülserleri daha iyi tedavi etmemizi ve tekrarlamalarını önlememizi sağladı, ancak yine de hastalığın biyolojisi hakkında hâlâ çok az şey anlayabilmiştik.

❖

1983'te Brüksel'deki Uluslararası *Campylobacter* Çalıştayı'nda Warren ile Marshall'ın çalışmasının ilk sunumunu duyduğumda, özellikle Marshall'ın iddiaları konusunda başta kuşkuluydum. Yeni bir mikrop keşfettikleri açıktı ama Marshall'ın ülserle ilgili iddiaları, sunduğu kanıtlarla ikna edici bir şekilde desteklenmiyordu. Yine de Marshall ve o alanda çalışan başkaları organizmayla gastrit ve ülser arasındaki ilişkileri göstermeye devam ederken, laboratuvarımın da bu konudaki araştırmalara katılması gerektiğine karar verdim. 1985'te organizmanın kendisini (hâlâ kampilobakter olarak adlandırılıyordu) incelemeye başladık. Farklı çeşitleri olduğunu ama midesinde onları taşıyan kişilerin, kanında onlara karşı antikor oluştuğunu bulduk.

1987'de, uzun süredir birlikte çalıştığım Guillermo Pérez-Pérez ile *H. pylori* taşıyıcılarını doğru bir şekilde tespit eden ilk kan testini geliştirdik; bunu, organizmaya karşı antikorları olması temelinde yapmıştık.[6] Çoğu biliminsanı gibi biz de kendi durumumuzu öğrenmek istedik. İlk keşfettiğimiz şeylerden biri benim pozitif olduğumdu. İtiraf etmeliyim ki şaşırmıştım. Midesinde *H. pylori* taşıyan çoğu insan gibi bende de hiçbir belirti yoktu. Karnımda bir sıkıntı yoktu ama buna rağmen, test sonuçlarını öğrenince biraz midem bulanmaya başladı. Fakat bu test önümüzde yeni pencereler açtı. Dünyanın her yanındaki, her yaştan, farklı hastalıkları olan ya da herhangi bir hastalıkları olmayan insanlardan kan örnekleri alabilirdik ve testimiz sayesinde, kimlerin midesinde organizmanın gizlendiğini belirleyebilirdik; böylece çeşitli hastalıklarla olan ilişkisini araştırabilirdik.

Mikrobu taşıyan insanların neden sadece bazılarında ülser oluştuğunu öğrenmek istiyordum. *H. pylori* suşlarının birbirlerinden önemli ölçüde farklı olabildiğini ortaya koymuştuk, ancak bu farklar belirli bir suşun hastalık yapıp yapmayacağını belirliyor mu, bilmiyorduk. Örneğin neredeyse hepimiz çoğunlukla zararsız olan *E. coli* taşırız. *E. coli*'nin sadece birkaç çeşidi çok tehlikelidir çünkü virülans faktörleri olarak adlandırılan ve bizi hasta eden bazı proteinleri kodlayan genleri taşırlar. Herhangi bir *H. pylori* suşunda virülans faktörleri olup olmadığını merak ettik. Böyle farklar kimin hasta olup kimin olmayacağına açıklama getirebilir miydi? Gözlemlenen bu çeşitlilik, klinik açıdan sonuçla bağlantılı mıydı?

İki yıllık bir çalışmadan sonra, *H. pylori*'de aranan özellikleri karşılayan bir protein belirledik. Ülserli kişilerde bulunan suşlarda, söz konusu protein esasen her zaman mevcuttu. Ülseri olmayan kişilerde ise yaklaşık %60 oranında bulunuyordu. Yani ülser için gerekli gibi görünüyordu ama yeterli değildi. Yine de çok iyi bir ipucuydu.[7] Bu proteini kodlayan geni bulabilir miydik? 1989 yılında, *E. coli* hücrelerinin içinde bulunan *H. pylori* genlerinin "kütüphanesini" oluşturduk. Basitçe söylemek gerekirse bu, *H. pylori* proteinleri üretmek için *E. coli* hücrelerini mikroskobik fabrikalar olarak kullanabileceğimiz anlamına geliyordu. Her hücre, tahminen 1600 civarındaki *H. pylori* proteininden sadece bir ya da iki tanesini üretiyordu. Ardından, mikrop testi pozitif çıkan birinin kan serumunu aldık (o kişi yine bendim) ve *E. coli* hücrelerinden herhangi birinin, antikorlarımın tanıdığı herhangi bir protein üretip üretmediğini görmek için kütüphaneyi taradık. Yani balığa çıktık ve oltaya büyük bir balık takıldı. Serumumun tanıdığı ilk klon, ülserle ilişkilendirdiğimiz proteinin aynısını kodluyordu. Ona "sitotoksinle ilişkili gen A"nın (*cytotoxin-associated gene A*) kısaltması olan *cagA* adını verdik.[8]

Bu mikropların ne kadar kurnaz olduğunu sonradan öğrendik. Bu virülan suşlarda bir gen kümesi bulunuyor; CagA* gibi yüksek

* Literatürde (bakteriler için) gen adları italik ve tümü küçük harf olarak, protein adları ise düz ve baş harfi büyük olarak yazılır. Dolayısıyla *cagA* geninin kodladığı protein CagA olur. –*ç.n.*

düzeyde interaktif proteinler üretmenin yanı sıra, o maddeleri bakteriyel hücreden konak hücresine enjekte etmek için bir sistem kuruyorlar. Yani bendeki *H. pylori* hücreleri CagA proteini üretip, sürekli olarak o proteini mide duvarımın hücrelerinin içine enjekte ediyordu. Bu da iltihabı azdırıyordu ki o zamanlar bana göre bu iyi bir şey değildi. O sırada elde ettiğimiz ikinci bir bulgu ise tüm *H. pylori* suşlarının, yeterli miktarda olduğunda mide duvarını kaplayan epitel hücrelerinde delik açan bir proteine sahip olduğuydu. Bazı suşlar, bizim keşfettiğimiz ve VacA adını verdiğimiz bir protein salgılayarak, öteki suşlardan daha büyük delikler açıyordu.[9]

❖

Marshall ile Warren'ın ülser hastalığında ve gastritte *H. pylori*'nin rolü olduğunu gösteren çalışmasını inceledikten sonra, zihnimizde başka bir ilişki oluştu: mikrobun mide kanseriyle bağlantısı. Kanser, insan midesinin en büyük felaketidir. Korkunç bir hastalıktır. Tanı konduktan beş yıl sonra kişinin hâlâ hayatta olma şansı %10'dan azdır. 1900 senesinde ABD'deki kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni mide kanseriydi. Dünyadaki kansere bağlı ölümlerin, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelen nedeni hâlâ mide kanseridir.

1987'de, *H. pylori* ile mide kanseri arasındaki olası bir ilişki konusunda bizimle çalışması için Ulusal Kanser Enstitüsü'nü ikna etmeye çalıştık; fakat geri çevrildik. İki yıl sonra ise Honolulu merkezli Japonya-Hawaii Kanser Araştırması'nın baş araştırmacısı Dr. Abraham Nomura benimle iletişime geçti.[10] O ve çalışma arkadaşları, Hawaii'de yaşayan Japon-Amerikalıların hastalık riskleri konusunda öncü çalışmalar yapmışlardı ve *H. pylori* ile ilişkili mide kanseri riskini incelemek için kan testimizi kullanmak istiyorlardı. Bu fırsata balıklama atladım.

1965 ile 1968 yılları arasında, 1900 ile 1919 arasında doğmuş olan 7400'den fazla Japon-Amerikalı erkek, Honolulu Kalp Çalışması'na katılmıştı. İkinci Dünya Savaşı'nda ABD ordusunun 442. Piyade Alayı'nda büyük bir başarıyla çarpışan bu adamlar, çocukken James Michener'ın *Hawaii* kitabını okuyup onları tanıdığımdan beri

benim kahramanlarımdı. ABD'nin Batı kıyısında Japon-Amerikalılar toplanıp hapsedilirken, onlar ülkelerini savunmak için hayatlarını ve uzuvlarını riske atmıştı (bazıları da kaybetmişti). Müteveffa Senatör Daniel Inouye de onlardan biriydi.

1989'a gelindiğinde, bu gazilerin yaklaşık 6000'inden kan örnekleri alınmış ve dondurulmuştu. Bu arada 137'den fazla erkek mide kanserine yakalanmış ve bunlardan 109'u incelenebilmişti. Onları mide kanserine yakalanmamış 109 erkekle karşılaştırdık ve *H. pylori*'ye karşı antikorlar var mı diye kanlarını inceledik. Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, kan örneklerinin kanser tanısı konmadan ortalama 12 yılı aşkın süre önce alınmış olmasıydı. Bu zaman aralığı, nedensel bir ilişki kurulmasına yardımcı olabilirdi.

İki basit soru sorduk: 1960'larda kimin midesinde *H. pylori* vardı ve organizmaya sahip olmak sonradan kansere yakalanmakla ilişkili miydi?

Bulgularımız çarpıcıydı. O zamanlar *H. pylori* taşıyanların sonraki 21 yıl içinde mide kanserine yakalanma olasılığının, negatif olanlara göre 6 kat fazla olduğunu keşfettik. Bu bulguyu, Marshall'ın sekiz yıl önce ülserler hakkındaki bulgularını sunduğu konferansın aynısında "son dakika gelişmesi" olarak sundum. Kaliforniya ve İngiltere'de yürütülen diğer paralel çalışmalar da benzer sonuçlar verdi. Daha sonra, *cagA*-pozitif tipte suşlar taşımanın riski ikiye katladığını bulduk.[11]

Kısa süre sonra, *H. pylori*'nin kendi halinde bir yolcu olmadığı anlaşıldı. *H. pylori* taşımak, mide kanserine yakalanmanın öncülüydü. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü, bizim araştırmalarımıza ve başka biliminsanlarının çalışmalarına dayanarak, *H. pylori*'yi mide kanseriyle ilişkisi nedeniyle 1. Sınıf kanserojen ilan etti. Durum, sigara içmenin akciğer kanseri yapması gibiydi: Neden ve sonuç hakkında tartışacak bir şey yoktu.

Dünyanın her yanındaki doktorların "Tek iyi *H. pylori* ölü *H. pylori*'dir" diye düşünmeye başlamasına şaşmamalı.[12] Ülserden kansere kadar her şey *H. pylori* taşımanın insanlara pahalıya patladığına işaret ediyordu. Bütün doktorlar, herhangi bir mide-bağırsak semptomu olan hastalarda onu aramaya başladılar; bulurlarsa, antibiyotik

bazlı tedavi rejimi kullanarak ortadan kaldırıyorlardı. Gerekçenin bir kısmı kanser korkusuydu ve bir kısmı da hastaların semptomlarının giderilmesiydi. Ancak ülser dışında, klinik deneyler semptomlarda sırf rastlantısal olmanın ötesine geçen bir düzelme olduğunu göstermedi. Yine de herkes *H. pylori*'yi bulduğu anda ortadan kaldırmaktan mutlu oluyordu.

❖

Bense yıllarca şu soruya dönüp durdum: *H. pylori*'nin gastritle ilişkisi onca zaman gözden kaçmışken, keşfeden neden Warren oldu? En sonunda, 19. yüzyıl patologlarının bu kıvrık ve sarmal organizmaları, neredeyse herkesin midesinde bulmuş olduklarını öğrendiğimi hatırladım. 1970'lerde, Avustralya'nın Warren'ın çalıştığı kesiminde, yetişkinlerin sadece yarıya yakını pozitifti. Diğer gelişmiş ülkelerdeki patologlar da aynı şeyi görmüştü: *H. pylori* ve onunla ilişkilendirilen gastrit herkeste değil, insanların yalnızca bir kısmındaydı.

Bununla birlikte Afrika, Asya ve Latin Amerika'da aynı dönemde yapılan araştırmalarda, yetişkinlerin neredeyse tamamı *H. pylori* taşıyordu. Sanki onlar 19. yüzyıl midelerine sahipken, biz "gelişmiş halklar" 20. yüzyıl midelerine sahiptik.

Şöyle bir tahminde bulundum: Warren gastritle olan ilişkiyi bulabilmişti çünkü *H. pylori* artık evrensel değildi; yok oluyordu. Bu kadim organizmanın soyu tükeniyordu.[13] Başka araştırmacılar *H. pylori*'ye genç insanlarda daha az rastlandığını fark etmişti ama hepsi bunun bir ilerleme işareti olduğunu düşünmüştü; tabii bir bakıma öyleydi.

Daha yakın tarihli çalışmalarımız, 20. yüzyılın başlarında ABD'de doğmuş olan çoğu insanın organizmayı taşıdığını gösteriyor. Fakat 1995'ten sonra doğan çocukların %6'sından azının midesinde *H. pylori* var. Almanya ve İskandinavya'da da benzer trendler belgeleniyor. Aslında baktığımız her yerde görüyoruz ki *H. pylori* insanlardan yitip gidiyor. Bunun en hızlı gerçekleştiği yer gelişmiş ülkeler olsa da, gelişmekte olan bölgelerde de durum aynı. Aradaki fark

coğrafyadan değil, sosyoekonomik durumdan ileri geliyor. Yoksul insanların *H. pylori* taşıma olasılığı yüksek, zenginlerin düşük oluyor. Dünyanın neresine baksak bunu görüyoruz. Dolayısıyla *H. pylori*'siz olmanın, tıpkı zengin olmak gibi iyi bir şey olduğu varsayımı ortaya çıktı.

Peki *H. pylori* neden yok oluyor? Neredeyse atalarımızın tümünde, midedeki baskın bakteri olarak bu kadar uzun süre sağ kalmış bir organizma, niçin baktığımız her yerde ortadan kayboluyor? Yanıt iki sözcükle özetlenebilir: modern yaşam. *H. pylori* gibi kalıcı bir kolonicinin, başlıca iki biyolojik problemle başa çıkması gerekir: yeni konaklara nasıl aktarılacağı ve aktarılana kadar nasıl yaşayacağı.

Aktarılmak en büyük darboğazdır. *H. pylori* sadece insanlarda yaşar. Daha önce değinildiği gibi evcil hayvanlardan, çiftlik hayvanlarından ya da *Salmonella* gibi bazı geçici organizmaları aldığımız hayvansal gıdalardan onu alamayız; topraktan da alamayız. *H. pylori* için dünyadaki en önemli sığınak insan midesidir. Mikrobun bir mideden diğerine geçmesi gerekir. Bunu yapmanın tek yolu ise mide-bağırsak kanalında ya yukarı ya da aşağı ilerlemektir.

H. pylori, geğirme veya reflü yoluyla mideden ağza doğru kolaylıkla yokuş yukarı çıkabilir. Diş plağında tezgâh açabilir. Dünyanın pek çok yerinde, anneler yiyecekleri çiğneyip sonra bebeklerinin ağzına verir ve böylece mikrobu aktarır. İnsanlar kustuğunda, *H. pylori* oradadır ve hava yoluyla birkaç metre öteye taşınarak yakın çevreye bulaşabilir; bu rahatlatıcı bir düşünce.

Yokuş aşağı inmek daha kolaydır. Mide-bağırsak kanalındaki her şeyin dışkıyla çıkma olasılığı bulunur ve *H. pylori*'nin hem DNA'sına hem de canlı örneklerine dışkıda rastlanır. Genellikle dışkıyla atılan canlı *H. pylori* çok düşük düzeyde olur; ancak mikroplarda bir nüfus patlaması olmasından sonra artabilir. Hijyenik koşullar kötü olduğunda, ki biz insanların gezegendeki hali çoğu zaman öyle, dışkı besine ve suya bulaşır. Dışkıyla çıkan *H. pylori*, böylelikle başka insanlara geçer.

H. pylori kapmaya en müsait olanlar küçük çocuklardır. Yaşamlarının ilk yılında buna direniyor gibi görünüyorlar ama ondan sonra sağlık önlemlerinin ve hijyenin zayıf olduğu ülkelerde her yıl yak-

laşık %20-30 oranında çocuk *H. pylori* ediniyor. 5 ila 10 yaşlarındaki çocukların çoğu genellikle birkaç farklı suşla kolonize oluyor. İlerleyen yıllarda kapma sıklığı düşüyor.

Acaba son yüz yıllık süreçteki bu azalış neden? Belli başlı sebeplerden biri sağlık önlemleri. 19. yüzyılın sonlarında kentler vatandaşlarına temiz su sağlamaya başladı; bunu, fazla dışkı bulaşmamış havzalardan su çekerek ve önemli bir ilerleme olan klorlamayı kullanarak başardılar. Böyle önlemler kolera, tifo, hepatit ve çocukluk çağındaki ishalli hastalıkların bulaşmasını önlemeye yardımcı oldu. Halk sağlığında yankı uyandıran başarılar, 20. yüzyılın ilk yarısında iyiye giden sağlığımızı ve uzayan ömrümüzü büyük ölçüde açıklıyor. Ancak patojenlerin yayılmasını önlerken, bu uygulamalar *H. pylori* gibi kadim kolonici mikroplarımızın aktarımını da azalttı. Temiz suyun iyi yanları o kadar fazla ki önemini asla küçümsememeliyiz; ama atasal mikrobiyomumuzu azaltan saklı kalmış sonuçlarının olabileceğinin de farkına varmalıyız.

H. pylori bulaşmış sudan içerek, bir çocuk bir yabancıdan bu organizmayı kapabilir ama çoğu aktarım ev civarında gerçekleşir. Yukarıda değinildiği gibi, anne çiğnediği besini bebeğine vererek *H. pylori* bulaştırabilir. Çocukların annelerinden *H. pylori* aldıkları bütün yolları bilmiyoruz ama araştırmalara göre, bir çocukta *H. pylori* olup olmadığının bir numaralı belirleyicisi, annesinde bu bakterinin olup olmadığı.[14]

Çocuklar ayrıca *H. pylori* ve diğer mikropları büyük kardeşlerinden de alır. Bir bakıma kardeşler, anneden gelen bulaşmayı artırarak organizmanın yayılması için yeni fırsatlar sağlar. Geniş aileler organizma için önemli bir sığınaktır, gelişmiş ülkelerde ise aileler küçülüyor. Beş çocuklu bir ailede, çocukların %80'inin kendinden büyük bir kardeşi olur. İki çocuk olduğunda oran %50, tek çocuk içinse sıfırdır. İnsanlar bu kadar bolluk içinde değilken, çocuklar aynı yatakta, hatta bazen ebeveynleriyle birlikte uyurdu. Bu kadar yakın temas, özellikle erken çocukluk dönemi gibi kritik dönemlerde mikropların aktarımını kolaylaştırırdı.

İlginç bir şekilde, yetişkinler birlikte yaşarken birbirlerine *H. pylori* aktarma riski, iki ayrı çalışmada ortaya koyduğumuz üzere ol-

dukça düşük görünüyor. Kısırlık kliniğine giden çiftleri incelemiştik; başkalarına göre daha fazla fiziksel temasta olabilecek bir grup. Ama çiftin bir üyesinin pozitif olmasıyla diğerinin pozitif olması arasında, şansla açıklanabilenden öte bir ilişki yoktu. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için kliniğe giden yetişkinleri de incelemiştik. Belsoğukluğu ve frengiye neden olanlar gibi birçok organizma için durum, cinsel partner sayısı arttıkça, bunları kapma olasılığının da artması şeklindeydi. *H.pylori* içinse öyle değil; organizma yetişkinden yetişkine neredeyse hiç yayılmıyor.

H. pylori gerçekten çocuklukta ediniliyorsa, bir sonraki insan nesline aktarılabilmesi için varlığının sürdürülmesi gerekir. Hem insan hem de maymun deneylerinden, organizmanın konağına uyum sağlamak için biraz süreye gereksinim duyduğunu biliyoruz. Barry Marshall'ın organizmayı kendi kendine aşılama örneğinde olduğu gibi, bazıları bunu başaramıyor. Koşullar organizma için zorsa, aktarımın başarı oranı düşüyor.

Bugün çocuklarımıza verilen antibiyotik dozlarının sayısı göz önüne alındığında, *H. pylori* kolonizasyonu üzerindeki başlıca etkinin, tüm o boğaz ve kulak ağrılarının tedavisinden kaynaklandığını tahmin etmek zor değil. Hastaların %20 ila %50'sinde tek bir antibiyotik kürü mikrobu ortadan kaldıracaktır. Çocuklara aynı antibiyotikler verildiğinde, *H. pylori*'lerini kaybetme ihtimalleri de benzer oranda olur.

Bir çocuğa bir kür antibiyotiğin verildiği her seferde ve bir çocuk grubunda kullanılan her antibiyotik kürüyle birlikte, birkaç çocuğun daha bu organizmayı yitirdiğini düşünüyorum. Toplum genelinde, trend kümülatif oluyor. Bu uygulama, diğer kadim organizmalarımızın ortadan kaybolması için bir örneklem oluşturuyor. Organizmalar illaki uyum sağlayacak diye bir şey yok. Çağlardır korunan mide nişinde *H. pylori*, antibiyotiklerin son seksen yıldır yaptığı saldırıya hiç hazır değildi.

Kayıp tek bir kuşakla sınırlı değil. Çalışmalar, eğer anne *H. pylori*'sini yitirmişse çocuğunun onu edinme şansının düşük olduğunu gösteriyor. Sonra da kuşaktan kuşağa böyle sürüp gidiyor. 1930'larda sülfa ilaçlarla, ardından 1940'larda penisilin ve diğerleriyle baş-

layan antibiyotik kullanıcılarının, ABD ve Batı Avrupa'daki dördüncü veya beşinci kuşağındayız artık. Gençlerin 20 yaşına ulaşırken, yani aslında kadınların çocuk sahibi olma yıllarına adım atarken, 17 kür civarında antibiyotik almış olduklarını belirten son verileri hatırlayın. Ayrıca büyük kardeşte *H. pylori* kaybı olması da başka bir bulaşma fırsatını ortadan kaldırır. Temiz su, daha küçük aileler ve bolca antibiyotik, *H. pylori*'ye üç koldan darbe indiriyor.

H. pylori'nin ortadan kaybolmasının son bir nedeni de, onun diğer *H. pylori*'lerle çiftleşmesidir. Bu onların biyolojilerinin önemli bir parçasıdır. Bazı bakteriler –örneğin şarbon veya vereme neden olanlar– daha içe dönüktür. *H. pylori* içinse özgür aşk bir yaşam biçimidir. Eski günlerde, ortalama bir insanın midesinde muhtemelen birkaç farklı *H. pylori* suşu bulunuyordu, tıpkı bugün gelişmekte olan ülkelerdeki insanlarda gördüğümüz gibi. Buna katkıda bulunan faktörlerden biri yine mikroplu suydu. *H. pylori* suşlarının bu karışımları, sağlam bir topluluğu temsil eder. Birbirleriyle sürekli gen alışverişi yapmaları sayesinde, midedeki değişen durumları yansıtacak şekilde popülasyonları değişir. Gen alışverişi yapmak, topluluğu uyumlanmaya çok müsait kılar; böylelikle bir midenin sunabileceği kaynakların hepsinden yararlanabilirler. Topluluk genel olarak yıllarca, hatta onlarca yıl boyu varlığını sürdürebilir. *H. pylori*' de binlerce yılda evrilen strateji budur: hep olduğu gibi birbirleriyle rekabet eden ama yeni bir konağa aktarımı garantilemek için işbirliği de yapan organizmalar. Ancak son yıllarda, aktarılmak ve varlığını sürdürmek gittikçe zorlaştıkça, mideyi kolonize edebilen suşların sayısı üçten ikiye, bire, sıfıra düştü.



Sadece birkaç nesil içinde insan midesinin mikrop ekolojisinin önemli ölçüde değiştiğini fark ettiğimde, *H. pylori*'nin yalnızca kötü olduğu inancından vazgeçtim.[15] *H. pylori* iltihaba neden oluyordu ama çok uzun süredir bizimle birlikteydi ve de hastalanan, özellikle de mide kanseri olan insanların çoğu epeyce ileri yaştaydı. Hastalar ortalama olarak yetmişli yaşlarındaydı ve kanser oranları, seksenle-

rinde olan insanlar arasında daha da yüksekti. Nüfusun bütününe bakıldığında, *H. pylori*'nin bedeli, örneğin sıtma ya da çocukları öldüren difteri kadar yüksek değildi.

Belki de bazı koşullar altında, *H. pylori*'nin neden olduğu iltihabın bize iyi gelebileceğini düşünmeye başladım. Başta fikirlerim bulanıktı; ne gibi bir iyiliği olabileceğini bilmiyordum. Tek bildiğim, kadim baskın organizmalar ortadan kaybolduğunda, bunun muhakkak bazı sonuçlarının olacağıydı. Meslektaşlarımın çoğu için bu sapkınlıktı. *H. pylori*'yi bir patojen olarak keşfettikten sonra bedellere odaklanmış ve onun bu gezegeni terk etmesini hızlandırmanın zorunlu olduğu kanısına varmışlardı. Tek düşündükleri yok etmekti; amfibiyoz değil.

Sonradan o iyi yanları bulmayı başardık. Geriye dönüp baktığımda bariz gibi görünüyorlar, ama yanıtları ortaya çıkarmak yıllarımı aldı. Tüm o süreçte, bu alandaki meslektaşlarımın çoğu benimle aynı fikirde değildi. Onları ikna edemedim ve aslına bakarsanız, çoğu hekim hâlâ gastriti patolojik bir durum olarak görüyor. Onlara göre, normal bir midede asla iltihap olmamalı. İkilemin özü basit: Normal olan nedir?

Lenfositler ve makrofajlarla dolu bir mide mukozası gören patologlar buna kronik gastrit diyorlar. Ancak bu durum, yerleşik organizmalarımıza verilen fizyolojik yanıt olarak da tanımlanabilir. Tıpkı kalınbağırsağınızda ve ağzınızda dost bakterilerinizle etkileşen iltihabi (enflamatuar) hücreler olduğu gibi, midenizde de yerel bakterilerle etkileşen iltihabi hücreler var. Dolayısıyla aynı soru ortaya çıkıyor: *H. pylori*'nin neden olduğu gastrit sizin için iyi mi, değil mi? Gastriti bir hastalık olarak nitelendiren patologlar *H. pylori*'yi bir patojen olarak sınıflandırırken, çevrebilimciler kadim organizmalara tamamen farklı bir açıdan bakıyor.

H. pylori ile atalarımız arasındaki etkileşim, organizmanın devamlılığını sağlayacak şekilde gelişti. Çocuklukta veya genç erişkinlikte *H. pylori* taşımanın bedeli çok az olduğundan veya hiç olmadığından, buna karşı bir seçilim gerçekleşmez. Öte yandan, sıtma çocuklar için o kadar öldürücü ki, çağlar içinde bir dizi insan geni ona direnmemizi sağlayacak şekilde evrildi.

Biz insanlar *H. pylori* gibi kadim ve daha sessiz mikroplarımızla her daim birbirimize uyum sağlarız. Gerilmiş ipte yürüyen cambazlar gibi karşıya geçerken kollarımızı açarak dengeyi koruruz; yanlış adım atmazsak güvenle karşıya geçeriz.[16] Mikroplarımız belirli nişlere yerleşip insan hücrelerine sinyaller yollar; onlar da mikroplara basınç, sıcaklık ve savunma molekülleri de dahil olmak üzere kimyasal mesajlar şeklinde sinyaller gönderir. Mikroplar bize sinyal gönderir, biz de onlara sinyal göndeririz; iletişim gelişir, bir dil oluşur. Bu denge içinde, belirli bölgelerde iltihap bir dinamik çerçevesinde yukarı veya aşağı regüle edilir.* Evlilik gibi: Bulaşıkları kim yıkıyor, köpeği kim gezdiriyor diye karar veririz. Bir partnerin davranışı diğerininkini belirler.

Örneğin, midedeki iltihabi trafik miktarı bağışıklık yanıtlarını belirler. Belki yaşamın erken dönemlerinde, bir bebek gelişirken yaşanan etkileşimler, bağışıklık tonunu belirlemeye de yardımcı oluyordur. Bir kişinin bağışıklığı gergin olabilir, kolunda yürüyen bir böceğe yanıt olarak hırıltılı bir şekilde solumaya başlayabilir; ya da miskin olabilir, bir patojene çok az yanıt verebilir. Herkese uyan tek bir evrensel ton yoktur. Yine de belirli tonlara sahip olmak için binlerce yıl boyu evrildik; rasgele bir şey değil bu. Değişen mide mikrobiyomumuzla birlikte, gergin etkileşimler artıyor gibi görünüyor.

H. pylori'nin kişinin midesinden yitip gitmesi, yeni bir ortam yaratıyor. Kadim denge yerine, bağışıklığın, hormonların ve mide asiditesinin regülasyonu, artık tek başına edilen bir dans haline geliyor. Uzun süreli bir ilişkinin bitişi gibi, etkiler de yalnızca anlık veya yerel değil; ömür boyu sürüyor.

Geçtiğimiz yüzyılda meydana gelen değişiklikler midenin ötesine uzanıyor. En azından, destanın bir sonraki durağı olan yemek borusunu etkiliyor. *H. pylori*'nin kaybıyla ilişkili yeni hastalıklar artıyor.

* Yukarı regülasyon artış, aşağı regülasyon azalış yaratır. –*ç.n.*

10
Mide Yanması

ALTMIŞ MİLYONDAN FAZLA AMERİKALIDA ayda en az bir kez mide yanması* oluyor; 15 milyon kişide ise belirti her gün görülüyor.[1] Siz de bu sorundan muzdaripseniz, bilin ki aynısını yaşayan tanınmış kişiler de var. Beyaz Saray'dayken Bill Clinton'ın sesinin boğukluğunu hatırlıyor musunuz? Mide yanması için kullanılan tıp terimi olan asit reflüsünden muzdaripti. George W. Bush kahve içtiğinde veya nane şekeri yediğinde, onda da oluyordu. Futbolun yıldız oyun kurucuları Brett Favre ve John Elway'de, beyzbolun büyük ustaları Jim Palmer ve Nick Markakis'te de mide yanması vardı. Şarkıcıların sesi tıkandığında ve şarkı söylerken sıkıntı yaşadıklarında, sorun genellikle yemek borusundaki rahatsızlıktan kaynaklanır. Peki insan anatomisinin bu kısmı tam olarak nedir ve neden bu kadar çok insana dert oluyor?

Yemek borusu, boğazınızı midenize bağlayan yaklaşık 20 cm uzunluğunda bir tüptür. Tıpkı mide gibi, yiyeceklerin aşağı kaymasına yarayan kaygan mukusla baştan sona kaplıdır. Çiğnemeyi her bitirdiğinizde, yemek borunuzun üst kısmına yakın bir noktada bulunan bir kas demeti açılır ve ağzınızdakini yutarsınız. Şimdi yutkunursanız, o kasları hissedebilirsiniz.

Başka bir kas demeti de yemek borunuzun alt kısmında bulunur ve midenize giden bir geçit sağlar. Yemek borunuzda yiyecek birik-

* *İng. heartburn*, mide asidinin yemek borusuna yükselmesiyle göğüste oluşan yanma hissi. –*y.n.*

tiğinde, bu büzücü kaslar açılır ve böylelikle yiyecek mideye düşer. Yemek borunuz boş olduğunda geçit kapanır. Bu şekilde, yiyecekler düzenli bir şekilde midenize doğru ilerlemiş olur; tek yönlü bir yol gibi. Yutma bilinçli kontrolünüz altındadır ama alt büzücü kasların açılıp kapanması öyle değildir.

Yemek borunuz iyi çalışıyorsa, siz yemek yemiyorken alt büzücü kaslar kapalı durur; böylece mide asidi ve mide içeriği yemek borunuza geri çıkamaz. Fakat tam olarak kapanmıyorsa, reflü yaşarsınız. Asit borunun yukarısına çıkarak yanma hissine yol açar.

Reflü çoğu zaman gelip geçicidir ve kendi başına o kadar da korkunç bir problem değildir. Kendiliğinden geçmesini bekleyebilir ya da birkaç antasit (anti-asit yani mide asidini nötralize eden) tablet alabilirsiniz; hemen iyileşirsiniz. Ama reflü kronikleştiğinde, gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) tehlikesi belirir. Fazlasıyla can sıkıcı olabilen ve her gün reflü yapabilen bir hastalıktır bu. Hastalarda mide yanmasına ek olarak mide bulantısı, kusma, yutma güçlüğü ve göğüs ağrısı görülebilir. Yemek borusu tahriş olur ve en sonunda da yara açılır. GÖRH şu anda gelişmiş dünyadaki en hızlı artan sağlık şikâyetlerinden biri ve ABD'deki yetişkinlerin %10 ila %20'sini etkiliyor.

H. pylori'nin yemek borusu hastalığında rolü olabileceğine ilişkin ilk ipuçlarından biri, hiç beklenmedik bir yerden geldi. 1987'de Guillermo Pérez-Pérez ile birlikte *H. pylori* için kan testi geliştirdiğimizi ve hiçbir belirtim olmamasına rağmen pozitif çıktığını hatırlayın. Birkaç yıl sonra da benim serumumu kullanarak, çoğunlukla ülserli insanlarda bulunan ve oldukça virülan olan bir *H. pylori* suşları grubunun ürettiği bir proteini tanımlamıştık, hatırlarsanız. CagA adlı bu proteinin mide kanserinde rol oynadığını ise 1993'te bulmuştuk.

Babamın ülseri vardı. Annem, mide kanseri oranının yüksek olduğu Doğu Avrupa'dandı. Aile geçmişim nedeniyle mide kanseri olma tehlikesiyle karşı karşıya mıydım? Kendimi iyi hissediyordum; ülser ve mide kanseriyle en yakından ilişkili *H. pylori* suşunu taşımama rağmen. Ama belli ki, eğer kendi araştırmalarımın sonuçlarına inanmışsam, *H. pylori*'nin kökünü kurutmak için antibiyotik al-

malı ve ne olduğunu görmeliydim. Eğer önleyebiliyorsam, neden korkunç bir hastalığa yakalanma riskini alayım?

Ekip çalışması yapmanın zamanıydı. Gastroenteroloji uzmanlığını yeni almış olan meslektaşım Richard Peek'ten bana endoskopi yapmasını istedim. Burnumdan boğazıma, yemek boruma ve midemin içine doğru bir boru uzatacaktı. Boruyu indirirken ve çekerken dikkatle bakacaktı. Borunun içinden geçirdiği minik bir makasa benzeyen aletle, midemden biyopsiler alabilecekti.

Bizimle *H. pylori* üzerinde çalışmak için İngiltere'den gelen başka bir meslektaş olan John Atherton biyopsileri işleyecek ve benim özel *H. pylori* suşumu bir kültür plakasında yalıtacaktı. Guillermo Pérez-Pérez ise yine antikor düzeyleri için kanımı inceleyecekti. Sonra *H. pylori*'ye yönelik bir antibiyotik kürü alacaktım ve antikor düzeylerimin zamanla düşüp düşmediğine bakacaktık.

İşlemin neden olacağı rahatsızlığı hesaba katmamıştım. Biyopsinin yapılacağı gün Rick bana bir ilaç verdi, beni rahatlatmak ve hemen her şeyi hatırlama yeteneğimi azaltmak için. İşe yaradı ama bir şey dışında: Biyopsi almak için mideme endoskobu geçirdiği 17 seferin her birinde öğürdüm. Neden mi bu kadar fazla biyopsi? Bizler araştırmacıydık ve ben de gönüllü olduğuma göre, ileride yapılacak her çeşit araştırma için neden bolca malzeme toplanmasındı ki.

Bittiğinde bana ülser ya da anormal herhangi başka birşey görmediklerini söylediler. Beklediğim gibiydi ama yine de sevindim. John Atherton midemden aldığı üç bakteriyel örneği levhalara koydu ve üremelerini bekledi. Sonra 10 gün süresince antibiyotik kullandım.

Bekledik. Biraz daha bekledik.

Şaşırtıcı bir şekilde, hiçbir şey görünmüyordu. Bakteriyel örneklerde kalabalık *H. pylori* kolonileri belirmiyordu. Kan testleri *H. pylori* taşıdığıma işaret ediyordu ama neredeydi bunlar? Kan testinde çıkan yüksek antikor değerlerime rağmen, nispeten düşük sayıda organizma taşıdığım tahmininde bulunduk. Ya da belki yüksek antikor düzeyi organizmayı baskılıyor ama ortadan kaldırmıyordu; istiridyenin kum tanesini kaplayarak inci üretmesi gibi biraz. İstiridye kumu yok edemez ama onu daha az rahatsız edici hale getirebilir. Son-

raki yıl boyunca neredeyse her ay yeni bir kan örneği aldık ve Guillermo, *H. pylori*'ye yanıt veren antikorların düzeyinin, tıpkı başarılı bir antibiyotik tedavisinden sonra bekleneceği gibi, gitgide epeyce düştüğünü buldu. O zaman artık rahat bir nefes alabilirdim. Mide kanseri olma riskim neredeyse sıfıra düşmüştü.

Sonra garip bir şey oldu. *H. pylori*'m ortadan kaldırıldıktan yaklaşık altı ay sonra, yemeklerin ardından veya akşamları mide yanması yaşamaya başladım; bu daha önce hiç yaşamadığım bir şeydi. Mide yanmasının antibiyotik almamla bağlantılı olup olmadığını merak etmeye başladım. Tıp konferanslarında, doktorlardan mide yanmasının antibiyotik kullanımının ara sıra görülen bir yan etkisi olduğu hakkında anekdotlar duymuştum; ancak bu hiçbir zaman gerektiği gibi incelenmemişti.

GÖRH tedavi edilmediği takdirde, ne yazık ki çok daha ciddi sorunlara neden olabilir. Barrett özofagusu (yemek borusu) olarak bilinen bir çeşit doku hasarına yol açabilir; o da sonradan adenokarsinom adı verilen kanser biçimine ilerleyebilir.[2] Eskiden neredeyse tüm yemek borusu kanserleri, yemek borusunun üst ve orta kısmındaki yani ağza daha yakın yerlerdeki kötücül değişikliklerle ilgiliydi ve adenokarsinomdan farklı bir çeşitteydi. Ancak 1950'deki ilk tanımlanışından bu yana, Barrett hastalığının bazen, yemek borusunun alt kısmındaki veya midenin üst kısmındaki adenokarsinomlara ilerlediği bulundu.[3] Bir zamanlar ABD'deki tüm yemek borusu kanserlerinin yalnızca %5'ini temsil eden ender bir hastalık olan yemek borusu adenokarsinomu, son 30 yılda altı kat artışla, şu anda tüm büyük kanserler arasında en hızlı artan vaka sayısına sahip.[4] Halen bu ülkedeki tüm yeni yemek borusu kanseri vakalarının %80'inden fazlasını oluşturuyor ve gelişmiş dünyada da artıyor.

Biz o zamanlar bu istatistikleri bilmiyorduk.

Birbirleriyle alakalı bu bozuklukların hepsinin neden hızla arttığı konusunda pek çok fikir olsa da, yanıtı bilen kimse yoktu: En hafif ve sık görülenleri olan GÖRH 1930'lardan beri, daha ağır ama az görülen Barrett hastalığı 1950'lerden beri, çok korkulan adenokarsinom 1970'lerden beri artıyordu; ama belli ki bunlar birbirleriyle bağlantılıydı.

O sırada, biz daha çok *H. pylori*'nin mideyi nasıl yaraladığını inceliyorduk. Mideme endoskopi yapmış olan doktor Rick Peek, CagA -pozitif (en virülan) ve CagA-negatif (daha az virülan) suşların, mide üzerindeki etkilerinin arasındaki farkı araştırıyordu. *H. pylori* ile birçok farklı hastalık arasında bağlantı kurulmuş durumda olduğundan, Rick'ten bunların GÖRH ile olan ilişkisine bakmasını istedim. GÖRH hastalarında *H. pylori*'ye, yemek borusu normal insanlara kıyasla daha sık rastlanıp rastlanmadığını belirlemek için kan testimizi kullanabilirdik. Cleveland Kliniği'ndeki GÖRH konusunda uzmanlaşmış meslektaşlarla birlikte çalışan Rick, serum örneklerinden oluşan bir koleksiyon topladı. Guillermo da hep olduğu gibi, hangi örneklerin normal insanlardan hangilerinin GÖRH hastalarından alındığını bilmeden kan testlerini yaptı.

Şaşırtıcı bir şekilde, *H. pylori* ile reflü arasında pozitif bir ilişki bulmak yerine, Rick zıt ilişki gördü. *H. pylori*'si olmayan hastalarda GÖRH çıkma olasılığı yaklaşık iki kat fazlaydı. Sonraki araştırmalar ise bu oranın sekiz kat olduğuna işaret ediyordu.[5] Bunu ne açıklayabilirdi?

CagA-pozitif suşların daha virülan olduğunu o sırada bildiğimizden, Rick'e örnek aldığımız hastalarda CagA ile olan ilişkiyi sordum. Bana Cag ile olan ilişkinin daha da güçlü olduğunu, ayrıca zıt yönlü olduğunu söyledi: daha az Cag, daha çok GÖRH. Bu beklediğimizin tam tersiydi.

Aslına bakarsanız, o zamanlar GÖRH hakkında çok az şey biliyordum ve bu yüzden Rick'e GÖRH'ün artışta olup olmadığını sordum. Gerçekten de öyle olduğunu doğruladığında, *H. pylori* çalışmamız yeni bir yöne girdi.

O ilk çalışma, *H. pylori*'nin GÖRH'e karşı koruyucu olabileceği hipotezi için ilk dayanağı oluşturdu. Zıt ilişki ortadaydı; ondan emindik. Peki ama ne anlama geliyordu? Bunun gerçekleşmesine ne sebep oluyordu? Midede yaşayan, ülser ve kanserde rolü olan bir mikrop, yemek borusunu nasıl koruyabilirdi? Yoksa organizmayı ortadan kaldıran, yemek borusundaki hastalık mıydı?

Almanya'da bulunan bir ekip uzun yıllar boyu, onikiparmak bağırsağı ülseri olan hastaları, *H. pylori*'yi yok etmek için antibiyotik-

lerle tedavi etmişti. Bunun sonuçlarını araştırmaya başladılar. Tedaviden üç yıl sonra, her birinin midesini ve yemek borusunu incelediler. Hastaların yaklaşık yarısında tedavi işe yaramıştı; artık *H. pylori* taşımıyorlardı. Ancak diğer yarısında tedavi başarısız olmuştu; *H. pylori* hâlâ mevcuttu. *H. pylori*'yi yok etmek için antibiyotik tedavisinin geliştirilmesinden sonraki ilk günlerde bu sık karşılaşılan bir sonuçtu. Bugün doktorlar, başarı oranı genellikle daha yüksek, %80'in üzerinde olan farklı rejimler reçete ediyor.

Alman biliminsanları iki grubu karşılaştırdığında ise *H. pylori*'si yok olmamış kişilerin %12,9'unda reflü olduğunu, ancak başarılı tedavi görüp artık *H. pylori*'si olmayan kişilerin de yaklaşık %26'sında aynı sorunun olduğunu buldular. *H. pylori*'nin ortadan kaldırılması, yemek borusu hastalığı oranını iki katına çıkarmıştı.[6] Bu oldukça dikkate değerdi ve nedensel ilişkinin yönüne dair kanıt sağladı: *H. pylori*'yi ortadan kaldıran tedavi, reflüyü teşvik ederek yemek borusunu kötüleştirmişti.

Bu alanda çalışan diğer birçok araştırmacı, söz konusu makaleye bir dizi teknik gerekçeyle saldırdı ve ertesi yıl boyunca konferanslarda onu kınamak moda oldu. Ama benim dikkatimi çekmişti. Baş araştırmacı Joachim La Benz'in son derece dürüst ve ciddi bir biliminsanı olduğunu biliyordum.

Sonraki birkaç yıl içinde, ekibim dünyanın her yanından meslektaşlarla birlikte ilave çalışmalar yürüttü ve aynı dinamiği buldu:[7] GÖRH, Barrett özofagusu ve adenokarsinom ile *H. pylori* arasındaki zıt ilişkiler. Ülser ve mide kanseriyle ilişkilendirilen daha virülan *cagA*-pozitif *H. pylori* suşu taşıyan kişiler, yemek borusu hastalıklarına karşı en yüksek derecede korumaya sahipti.

Bu tam bir muammaydı. Kötü adam *H. pylori* yemek borusunu nasıl koruyabilir ve en virülanları olan *cagA*-pozitif suş nasıl özellikle koruyucu olabilirdi?

İpuçları için mide asidine bakabiliriz. Asidik bir ortamda çoğu bakteri ölür. Ancak çağlar süren evrim sürecinde, *H. pylori* asidik ortamda yok olmaktan kurtulmanın yollarını bulmuş. Bir bakıma, *H. pylori* aslında asidikliği sever çünkü böyle düşmanca bir ortamda yaşamanın bazı bedelleri olsa da, asit rakipleri uzak tutar. Düşma-

nımın düşmanı dostumdur.

Aslına bakılırsa, benim laboratuvarımın da aralarında olduğu çok sayıda laboratuvarda yapılan bir dizi araştırmaya göre, *H. pylori* asit üretimini başlatan ve durduran mide hormonlarını etkileyen iltihaplanmaya yol açarak mide asiditesinin regülasyonuna yardım ediyordu. Yaşamın ilk birkaç onyılında bu asit dengeleme sistemi oldukça iyi çalışır. Asit üreten bezler, mikroskop altında bakıldığında, rüzgârın dalgalandırdığı palmiye yapraklarına benzer. Ancak kişi yaşlandıkça, kronik iltihaplanma mide duvarlarını aşındırmaya başlar ve *H. pylori* taşıyanlarda bu aşınma daha hızlı olur. Asit yapan bezler kısalmaya ve düzleşmeye başlar. Bu meydana geldiğinde, midede atrofik gastrit dediğimiz şey olur; giderek daha az asit üretir. Sonuç olarak, ülserler kaybolma eğilimi gösterir. Schwarz'ın görüşü –asit yoksa, ülser de yok– geçerliliğini koruyor.

Fakat çocukken hiç *H. pylori* bulaşmamış veya bakterileri antibiyotiklerle etkisiz hale getirilmiş kişilerin, yaşamlarının kırkıncı yılını çoktan arkalarında bıraktıklarında da yüksek asit düzeyleri olur. Dolayısıyla insanlığın tarihöncesinde ve tarihinde muhtemelen ilk kez, çok sayıda insan orta yaşa hiç bozulmamış asit salımıyla ulaşıyor. Onlarda, yemek borusuna doğru çıkan mide içeriği oldukça asidik ve daha fazla sindirim enzimine sahip oluyor; yani daha fazla hasar verici oluyor.[8] Çocuklarda *H. pylori* olma olasılığının belirgin şekilde azalmasıyla, günümüzde çoğu çocuk önceki nesil çocuklardan farklı bir asit regülasyonuyla büyüyor; *H. pylori* fizyolojik tablonun dışında kalıyor. Çocuklarda bir zamanlar son derece ender görülen reflü artmaya devam ediyor ve bugün pek çok çocuğa mide asidi düzeylerini düşürmek için ilaç veriliyor. Bu olaylar bağlantılı olabilir mi?

Bir patojen olarak keşfedilmiş olan *H. pylori*'nin gerçekten de iki yanı keskin bir kılıç olduğunu anlıyorduk: Bu bakteri, yaşlandıkça ülser ve daha sonra mide kanseri riskinizi artırır, ama yemek borusu için iyidir; sizi GÖRH'e ve sonuçlarına karşı korur, ki bunların arasında farklı bir kanser de vardır. *H. pylori* yok olurken mide kanseri azalıyor ama yemek borusu adenokarsinomu artıyor. Klasik bir amfibiyoz vakası. Olgular tutarlı.

11
Nefes Darlığı

ANTİK ÇAĞLARDAN BERİ bilinen bir hastalık olan astımın kitlesel bir sağlık sorunu haline geldiğinin çoğu kişi farkında. Kayıtların son yetmiş küsur yıldır tutulduğu gelişmiş ülkelerden çıkan istatistik, oranların ikiye ve üçe katlandığını gösteriyor. Grafikler emekli aylığınız için olmasını isteyeceğiniz grafiğe benziyor, ama onun yerine feci sıkıntılarda ve bazen de erken ölümlerde görülen artışa işaret ediyor.

Hekimler uzun yıllardır GÖRH ile astımın bir şekilde bağlantılı olduğunu biliyor. Birçok GÖRH hastasında, astım ataklarının simgesi olan hırıltı, öksürük ve daralmış solunum yolları oluşuyor. Ayrıca astım hastaları mide asiditesini azaltmak için GÖRH tedavisi gördüklerinde, solunumları genellikle düzeliyor. Bağlantıya karşın, çoğu hekim GÖRH'ün astım vakalarının sadece küçük bir kesrinden sorumlu olduğunu düşünüyor.

İki bozukluk arasındaki ilişkiyi açıklayan kuramlardan biri bütünüyle mekanik. Mide asidi yemek borusundan yukarı doğru çıktığında, nefes borusundan aşağı kaçarak tahrişe neden olabilir. Ancak bu açıklama, astımla sıkça ilişkilendirilen alerjileri ve saman nezlesini izah etmeyi başaramıyor. Astım yabancı maddelere karşı aşırı hassasiyetle ilgili olan, birbirleriyle ilişkili bir grup bozukluğun başı çeken üyesi.

Çalışmalarımız *H. pylori*'nin bizi GÖRH'ten koruyabileceğini gösterdikten sonra, astımdan da koruyup korumadığını merak etmeye başladım. Belki de astım vaka sayısındaki artış, daha az çocuğun

yaşamın erken dönemlerinde *H. pylori* edinmesiyle ve *H. pylori*'si olanların da onu antibiyotiklerle istemeden yitirmesiyle ilgiliydi. Acaba *H. pylori*'nin yokluğundan kaynaklanan, belirti göstermeyen fark edilmemiş GÖRH vakaları, astım salgınına yön veriyor olabilir miydi?

Akla yatkın ve o zamanlar yani 1990'ların ortalarında öğreniyor olduklarımızla tutarlı olmasına rağmen, bu bağlantı büyük ve tartışmalı bir sıçrama teşkil ediyordu. *H. pylori*'nin düşüşüyle astımın yükselişinin ikisi de doğru fakat alakasız olabilirdi; tıpkı astımın artışının, ev televizyonlarının veya yollardaki Volkswagen'lerin artışıyla paralel olması gibi.

Akciğer hastalıkları alanında çalışan birkaç meslektaşımı bu potansiyel ilişkiyi benimle birlikte incelemeye ikna etmeye çalıştım ama bu çok olasılık dışıydı; yanı sıra tıp camiasının geneli *H. pylori*'nin tehlikelerine odaklanmıştı. Hipotezimi araştırmak için astımlı bir hasta popülasyonunu incelemem gerekiyordu, fakat o alanda çalışan bir klinik biliminsanıyla işbirliği yapmadan buna olanak yoktu.

Sonra 2000 yılında, Tennessee eyaletindeki Vanderbilt Üniversitesi'nden ayrılarak New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bölüm başkanlığını yürütmek üzere New York'a taşındım. Mezun olduğum okula geri dönmek ve güçlü bir fakülte oluşturmaya yardımcı olmak için harika bir fırsattı bu. Ancak idari görevlere ve baskıya rağmen araştırmaları bırakmak istemedim. Yeni bir yerde yeni şanslarım vardı. Meslektaşlarıma, "Burada astımla ilgilenen kim var?" diye sordum.

Herkes Dr. Joan Reibman'ı işaret etti; 1991'de Bellevue Hastanesi'nde yetişkin astımı için klinik kurmuş olan bir akciğer hastalıkları uzmanıydı. Joan fikirlerimi kibarca dinledi ama pek heyecanlanmadı. Joan'ın en büyük entelektüel güçlerinden biri kuşkuculuğudur. Çılgın fikirler hep ortaya atılır. Ona kanıt sunamadığım sürece benimkini kabul etmeye niyeti yoktu. Gayet makul.

Joan, Bellevue Hastanesi'ndeki kliniğini, istediğimiz tipte bir çalışmaya hastaları kaydetmek için kullanmayı kabul etti. Hastaların, astımı olmayan arkadaşları ve akrabaları da kontrol grubu görevi

görecekti. Joan onların akciğer işlevlerini ve alerjilerini saptamak için bir dizi test yaptı. Benim şansıma, 2002'den itibaren katılımcılardan kan örneği de alıp dondurmuştu; bu sayede *H. pylori* durumlarını değerlendirebilirdik. Joan'ın desteği, hipotezi test etmek için kritikti; kendini astımlı hastalara sunulan bakımın nasıl iyileştirilebileceği konusunda yanıtlar bulmaya adamıştı ve hâlâ da öyle.

2004 yılına gelindiğinde, Joan'ın ekibi 500'ün üzerinde kişiden kan örneği toplamış durumdaydı. Kimin astımlı ve kimin kontrol grubundan olduğunu bilmemizi engelleyecek şekilde kod numarası vererek, örnekleri ekibime göndermesi için Joan ile anlaştık. Böyle yapmak, analizde tarafsızlığın kasıtsız da olsa bozulması olasılığını ortadan kaldırır. Guillermo kan testlerini yaptı. Ardından sonuçları pozitif, negatif ve belirsiz olarak ayırıp, tekrarlama yoluyla esasen tüm belirsizlikleri çözdük. Aynı yıl içinde sonuçları Joan ve ekibine yolladık. Bize gereken tipte istatistiksel analizlere alışık olan deneyimli epidemiyolog Michael Marmor da o ekibin bir parçasıydı. Birkaç hafta sonra Joan arayıp, Mike'la birlikte –şaşırtıcı bir şekilde– *H. pylori* ile astım arasında zıt ilişki bulduklarını söyledi. Yine de kuşkuluydu. Sonuçta bir mide mikrobu astıma karşı nasıl koruma sağlayabilirdi ki?

Toplanıp sonuçları gözden geçirmek için anlaştık. Bir hafta sonra Joan, Mike ve ekibin geri kalanı, laboratuvarımın ve küçük bir ofisimin bulunduğu VA Hastanesi'ne geldi. Joan katılımcıları tanımladı –318 astımlı hasta ile 208 sağlıklı kontrol katılımcısı– ve istatistiksel analize göre *H. pylori* pozitif olan kişilerin, negatif olanlara kıyasla astıma yakalanma olasılığının %30 daha az olduğunu açıkladı. Astım eğilimini açıklayabilen değişkenleri hesaba kattıklarında da bile bu geçerliydi.

Kuramım için bu ilk destek oldu. Öyle bile olsa, verileri yorumlamanın pek çok olası yolu vardı.

"Peki ya *cagA*?" diye sordum. Kan testlerini hem *H. pylori* durumu için, yani organizmayı kimlerin taşıdığını görmek için, hem de *cagA*-pozitif suş için yapmıştık; tıpkı ülser hastalığı, mide kanseri ve yemek borusu hastalıkları söz konusu olduğunda yaptığımız gibi.

Joan, "Onu henüz analiz etmedik," dedi.

Buna üzüldüm çünkü *cagA* gerçekten de kilit belirteçti. Ülserle ilişkisi düşünüldüğünde *cagA*-pozitif suş taşımak en kötüsüydü ama sağlıklı yemek borusuyla ilişkisi düşünüldüğünde *cagA*-pozitif suş taşımak en iyisiydi. Eğer astım için en güçlü hikâyenin nerede olabileceğini öngörmem gerekseydi, astıma karşı korunmanın en iyi öncülü olarak *cagA*'ya güvenirdim.

"Eh," dedi Joan, "ona daha sonra bakacağız artık."

Sonra Mike araya girdi. "Bir dakika bekle!" dedi. "O veriye ulaşabiliyor olmam lazım."

Hemen dizüstü bilgisayarına bir şeyler yazmaya başladı. Hepimiz sessizce izledik. Otuz saniye kadar yazdıktan sonra, abartılı bir jestle son bir tuşa bastı Mike. Birkaç saniye sonra da ekrandan şunu okudu: "*cagA*+; olasılık oranı 0,6."

Eureka! Bunun anlamı, *H. pylori*'nin *cagA*-pozitif suşlarını taşıyan kişilerin astım olma olasılığının, *H. pylori* taşımayan kişilere kıyasla %40 daha az olduğuydu. Müthiş bir şeydi bu.

Mide kanseri ve ülserle en çok ilişkili suşların, GÖRH ve şimdi de astım açısından en faydalı olanlar olduğu ortaya çıkmıştı. Bu bir paradoks gibi görünüyor, ancak bu bulgu artık *cagA*-pozitif suşların konaklarıyla en yüksek düzeyde etkileşenler olduğu gerçeğiyle açıklanabilir. Zaman içinde bu suşların nasıl çalıştığını anladık:[1] Sürekli olarak kendi maddelerini, insanın mide hücrelerine enjekte ediyorlar. Sanki *H. pylori* suşlarının iki farklı popülasyonu varmış gibi. Bazıları güçlü ve oldukça etkileşimli; bunlar *cagA*-pozitif suşlar. Diğerleri, *cagA*-negatif suşlar, daha uyuşuk olarak kabul edilebilir; insan konaklarının hücreleriyle çok daha az temasları var.

Muhtemelen *cagA*-pozitif suşlar hücrelerimize biraz daha yakın yaşıyor; diğerleri ise kıyıdan açıkta, midenin ortalarında. Bu nedenle, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, *cagA*-pozitif suşlar mide duvarına en çok zarar verenler oluyor. Ancak en etkileşimli olanlar oldukları için, *ayrıca* fizyolojimizin regülasyonuna yardım etmede en yararlılar olma potansiyelleri de var.

Daha sonra Joan, astım tanısı konduğunda kaç yaşında olduklarını öğrenmek için hastaların klinik kayıtlarını inceledi. Semptomlar

ilk belirdiğinde çocuk muydular, yoksa yetişkin mi? *H. pylori*-pozitif katılımcıların, astım başladığında ortalama 21 yaşında olduğunu bulduk. *H. pylori* taşımayanlar için ortalama başlangıç yaşı 11 idi. Bu çarpıcı bir farktı. *H. pylori* eksikliğinin daha çok çocuklukta başlayan astımla ilişkili olduğunu gösteriyor ve astıma yakalanması muhtemel kişilerde *H. pylori* olmasının süreci geciktirebileceğine işaret ediyordu. Birkaç yıl sonra Kanada'nın Manitoba eyaletindeki çocuklar arasında kapsamlı bir araştırma yapıldı. Yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanmanın, 7 yaşında astım olma olasılığında belirgin bir artışla bağlantılı olduğu bulundu.[2] Araştırmacılar *H. pylori* aramıyordu ama bulguları benim genel hipotezimle tutarlıydı.

Joan'ın çalışmasında, kan örnekleri alerjenlere karşı üretilen antikorlar için de test edilmişti; bu sayede *H. pylori* taşımanın alerjik tepkilerle ilişkili olup olmadığını inceleyebildik. Burada da yine bir bağlantı gördük: *H. pylori*'nin varlığı, alerjenlere karşı daha az tepkiyle ilişkiliydi; bu da *H. pylori*'nin alerjiye karşı koruma sağlayabileceğini düşündürüyordu.

Bulgularımızın bir özeti, Amerikan Toraks Derneği'nin 2005 yılı toplantısına gönderildi ve o yılın mayıs ayında sunuldu.[3] Ne yazık ki, büyük bir esnemeyle karşılandı. Çalışmamız anaakım astım çalışmalarının dışında kalıyordu ve Joan'ın ekibindeki akciğer hastalığı uzmanları bile sonuçlardan benim kadar etkilenmemişti.



Yılmadım. Bulgularımızı başka bir popülasyonda yineleyebilir miydik? Eğer bulgular gerçekse, onları tekrar bulmamız lazımdı. Açılımı Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Araştırması III olan USBİA III adlı geniş kapsamlı araştırmayı kullanmak aklıma geldi. ABD tarafından toplum genelini temsil etmesi için 20.000 kişi seçilmiş ve 1988-94 yılları arasında bu kişiler bir dizi sağlık taramasından geçirilmişti.

Kan testi sonuçları hâlâ duruyordu, katılımcıların *H. pylori* durumu da dahil.[4] Birkaç ay önce Joan'ın ekibiyle toplantı yaptığım VA Hastanesi'ndeki küçük ofiste, Mart 2006'da New York Üniver-

sitesi'ne yeni gelmiş olan genç epidemiyolog Dr. Yu Chen'e, *H. pylori* ile astım arasındaki zıt ilişki hipotezini sınamak için bu verileri kullanmamız önerisinde bulundum. Yu kabul etti ve 7600'den fazla kişinin astım durumu ve *H. pylori* durumu hakkında bilgi içeren USBİA III kayıtlarını bulmayı başardı. Joan'ın 500 kişiyi kapsayan araştırması büyüktü ama bu ondan yaklaşık 15 kat daha büyüktü.

5 Mayıs 2006'da Yu bana şöyle bir e-posta gönderdi: "USBİA verilerini kullanarak bazı analizler yaptım... Sonuç biraz garip."

Şikago'ya giden bir uçağı yakalama telaşı içinde, gönderdiği tabloları evrak çantama tıkıştırdım. Birkaç saat sonra, uçağın sessiz ortamında onları çıkardım. Sonuçlar açıktı: Yu müthiş bir iş çıkarmıştı ve yaptığı analizler, USBİA III'te *H. pylori* ile astım arasında zıt bir ilişki olduğunu ortaya koyuyordu. Bu özellikle *cagA*-pozitif suşlar için belirgindi. Hatta marj yüzdesi yaklaşık %40'tı yani Joan'ın çalışmasınınkiyle neredeyse aynı.

Karşımda ilkiyle neredeyse tamamen aynı sonucu veren ikinci büyük bağımsız araştırma vardı. Bu durum tesadüfle açıklanamazdı. Her ne kadar dikkate alınması gereken başka meseleler olsa da, ayrıca bu veriler *H. pylori*'nin yokluğunun astım eğilimi yaratıp yaratmadığına ilişkin bir şey söylemese de, dışarıda uğuldayan motorların ve yan koltukta uyuyan yolcunun eşliğinde uçakta oturmakta olduğum o anda hipotezimin doğru olduğunu anlamıştım.[5] Çok uzun bir patikayı aşmış olduğumu ve sonunda, soluk soluğa ve ter içinde, tırmandığım tepenin zirvesine ulaştığımı hissettim; coşku dolu bir andı bu.

Yu'nun çalışması daha fazla ayrıntı ortaya koydu. Zıt ilişkilerin hepsi 15 yaş altı çocuklarda gözlemlenmişti. Etki çocuklukta başlayan astıma özgüydü ve erişkinlikte başlayan astımla bir ilgisi yoktu. Astım vakaları İkinci Dünya Savaşı'ndan beri artışta olsa da, en yüksek artış çocuklardaydı. Çocukluk çağında başlayan astım, gelişmiş dünyanın her yanındaki kentlerde ve kırsalda yaşayan çocukları etkiliyor ama yoksullar hastalık riskine özellikle açık. Bunu açıklamak için ileri sürülen pek çok fikir var; en popüler olanı ise yoksul çocukların, astımın önemli tetikleyicileri olabilen hamamböceklerine ve diğer böceklere daha fazla maruz kalması. Bununla birlikte,

hamamböceği istilasına uğramış bir evdeki her çocuk astım olmuyor ve çok sayıda çocuk görünürde hiç hamamböceği yokken astım oluyor. Benim için asıl gizem, birinin hamamböceğiyle karşılaştıktan sonra alerjik duruma gelip hırıltılı soluması değil. O kısmı anlıyorum. Daha ziyade soru, karşılaşmadan sonra çoğu çocukta hırıltı dururken, diğerlerinde neden durmadığı.

USBİA III kayıtları ayrıca saman nezlesi yani alerjik rinit ile ilgili verileri de içeriyordu. Yine zıt etki bulduk; yine çocuklarda varken erişkinlerde yoktu; yine *cagA*-pozitif suşlar için daha güçlüydü. Bu çalışma, bir çocuğun midesinde *H. pylori* olmasının saman nezlesine karşı koruma sağlayabileceğine ilişkin ilk işareti vermişti. Astımda olduğu gibi, *H. pylori* ortadan kalktıkça saman nezlesi de çocuklarda daha yaygın hale geliyor.

USBİA III bir hazine sandığıydı (vergilerimizin faydalı bir işe koşulmasının meyvesiydi). Yu, 2400'den fazla kişi üzerinde yapılan deri alerji testlerinin sonuçlarıyla *H. pylori* durumu arasında bağlantı kurmayı başardı. İncelenen altı alerjenin her biri için, *H. pylori* ile zıt bir hassasiyet ilişkisi vardı ve bunların dördü (kanaryaotu, çavdar, devedikeni, alternaria) için farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Astım ve saman nezlesinde olduğu gibi, *H. pylori* taşıyan kişilerin cildinin alerjenlere tepki gösterme olasılığı daha düşüktü. Açıkça belirtmek isterim ki *H. pylori* ile mesela devedikeni arasında herhangi bir doğrudan ilişki olduğunu öne sürmüyorum. Daha ziyade, görünüşe bakılırsa *H. pylori*'nin bağışıklık üzerinde, insanların alerjik bir tepkiyi sonlandırabilmeleri üzerinde genel bazı etkileri var.

Bu ek bulgular çok önemliydi; üç farklı ama birbiriyle ilişkili hastalığın (astım, saman nezlesi ve cilt alerjileri) her biriyle *H. pylori* arasındaki benzer ilişkileri gösteriyorlardı. Ayrıca bulgularımızı daha fazla örnekle doğrulamışlardı. Yu ile birlikte, USBİA'ya 1999'da kaydedilen insanlardan alınan örneklerle 10 yıl kadar sonra yaptığımız geniş çaplı başka bir araştırmada da oldukça tutarlı sonuçlar elde ettik. Bilimsel araştırmalarda, bir düşünceyi kanıtlamak için tek bir çalışma nadiren yeterli olur. Birden fazla çalışmanın tutarlı sonuçlar göstermesi her zaman daha iyidir.[6]

Astımı GÖRH ile ilişkisi nedeniyle incelemeye başlamıştım. Ref-

lünün yemek borusunun alt kısmını asit, safra ve başka zehirli maddelere maruz bırakıp, bu maddelerin de yemek borusundan yukarı ve ardından soluk borusundan aşağı ilerleyerek astıma yol açabileceği şeklindeki popüler açıklamaya katılmıştım. Ancak bu görüş, saman nezlesinin ve cilt alerjilerinin görülme sıklığını açıklamaz, çünkü birincil bölgeleri yemek borusundan uzaktadır. Bu hastalıkların hepsinin alerjik bozukluklar olduğu düşünüldüğünde, bariz soru *H. pylori*'nin bağışıklığı etkileyip etkilemediği olur. Ardından da: Bir mide mikrobu bir kişinin bağışıklık durumunu nasıl etkileyebilir?

Sonunda ulaştığım yanıtın izi, *H. pylori* ile gastrit arasında bağlantı kuran Avustralyalı patolog Robin Warren'ın ilk gözlemlerine kadar sürülebilir. Gastrit, mide duvarında iltihabi hücrelerin ve bağışıklık hücrelerinin çok miktarda (normal kabul edilenden daha fazla) birikmesidir. Fakat normal olan mide duvarı hangisi: *H. pylori* bulunmayan ve az sayıda bu tür hücre olan (gastritsiz) modern duvar mı, yoksa *H. pylori* bulunan ve çok sayıda bu tür hücre olan (gastritli) kadim duvar mı?

Bağırsaklarınız gibi mide duvarınız da bağışıklıkla ilgili sayısız hücre tipine evsahipliği yapar. Bunların arasında, enfeksiyonlarla savaşan akyuvarlar ve bağışıklığı regüle eden başkaları bulunur. Midenizde, yakınlardaki bakterileri algılayıp onlara yanıt veren, uzun bombeli çıkıntıları olan dendritik hücreler de bulunur. Bu hücreler şayet bakteriler ya da bakteri ürünleri tarafından etkinleştirilirse, lenfositlere –vücudun silahlı kuvvetlerinin en önemli parçalarından biri olan akyuvar grubuna– alarm verir.

Lenfositler savunmayı birçok yönden güçlendirir. Ayrıca bir istihbarat işlevine de sahiptirler; bellekleri vardır. Her birimizde bir bellek hücresi ordusu vardır ve bu hücrelerin çoğu, belirli bir olayın bazı kimyasal yönlerini hatırlar, önceki bir enfeksiyondaki bakteri duvarının bir bileşeni gibi. Bellek vücudunuzun tehlikeye karşı tepkiyi hızlandırmasını, hatırlanan bir tehdit yeniden belirdiğinde takviye yapmasını sağlar. Çocukların boğazlarında streptokok enfeksiyonu her olduğunda, bakterilerin bileşenleri hakkında vücutları daha fazla anıya sahip olur ve sonunda, bakterilere yeniden maruz kaldıklarında semptom göstermezler. Bağışıklık kazanmış olurlar. Aşı-

lar ve aşı takviye dozları, güçlü bağışıklık sağlamak için bellek işlevlerimizden yararlanır.

Mide-bağırsak kanalı duvarınızın, ağızdan anüse kadar, bakteri algılayan dendritik hücrelerle ve bakterilere tepki veren lenfositlerle dolu olması şaşırtıcı değil. Bu savunmacılar, sıradan mikrop yerleşimcilerinize ve istenmeyen istilacılara tepki verir ama bu tepki her zaman aynı olmaz. Bu lenfositler, saptandığında yakalanması gereken olağan şüphelileri ve nazikçe müdahale edilecek olanları hatırlar.

Mide duvarınızın kendi lenfosit popülasyonları vardır: antikor üreten B hücreleri ve komple savunmayı yöneten T hücreleri. Ama kol kaslarınızın bükülen bisepslerden ve uzayan trisepslerden oluşması gibi, bağışıklık hücrelerinin de karşıt işlevleri olabilir. Etkinleştirici veya baskılayıcı olabilirler. Bazı T hücreleri ağırlıklı olarak iltihap oluştururken, regüle edici T hücreleri yani T-reg olarak adlandırılan diğerleri yanıtları değiştirip baskılar. Her küçük ölçekli olayın komple bir savaşa dönüşmesini istemeyiz; bu çok yıkıcı olurdu. Birlikler arasındaki düzeni sağlayan askeri polis gibi, orduyu düzenlemek için bir polis gücüne gerek olur. Etkinleştirici tipteki T hücreleriyle birlikte mide duvarında yaşayan T-reg hücrelerinin rollerinden biridir bu. Patologların *H. pylori* tarafından kolonize edilen insanların mide duvarında gördükleri "gastrit"in bir kısmı, organizmaya tepki gösteren lenfositlerdir. *H. pylori*-pozitif midede, modern *H. pylori*'siz mideye göre çok daha fazla lenfosit ve çok daha fazla T-reg hücresi bulunur.[7] Ve orada işlerini yaparlar; iltihabı ayarlarlar.

Patologların gözlediği gastrit kendi içinde her zaman kötü değildir. Ezberleri bozan bir bakış açısı bu. Ben midenizde bulunan T-reg hücrelerinin, baskılayıcı işlevleri yoluyla sizi astım ve alerjik bozukluklardan koruduğunu düşünüyorum. Patologların ve hekimlerin, mide "iltihabının" normal olduğunu kabul etmesi gerek. Ülser ve mide kanseri şeklinde biyolojik bedelleri olmakla birlikte yeni yeni fark ettiğimiz biyolojik faydaları da var.

Dr. Anne Mueller önderliğindeki İsviçreli bir ekip, *H. pylori* kaynaklı bağışıklık tepkilerinin ağırlığını anlamak için fareler üzerinde

önemli deneyler yaptı. Çalışmaları, *H. pylori*'nin astımda koruyucu bir rolü olduğunu kuvvetle destekliyor. Mueller ve çalışma arkadaşları, farelerin akciğerlerine havada çözünmüş bir alerjen püskürterek astım tetiklediler. *H. pylori* ile enfekte olan farelerin alerjene daha az tepki verdiğini ortaya koydular. Midelerinde canlı *H. pylori* olması onları astıma karşı koruyordu; farelere ölü *H. pylori* hücrelerinin verilmesi ise hiçbir fayda sağlamamıştı. Dahası, çok küçükken *H. pylori* ile enfekte olan fareler, yetişkinken enfekte olanlardan daha fazla koruma kazanıyordu. Bu bulgular, insanlardaki epidemiyolojik duruma paralel. Astıma karşı *H. pylori* ile ilişkilendirilen korumanın çoğunun, yaşamın erken dönemlerinde gerçekleştiğini ortaya koyduk.

Mueller'in grubunun fareler üzerinde yaptığı diğer deneyler, *H. pylori*'nin mide duvarındaki algılayıcı dendritik hücrelerle etkileşerek, bağışıklık sistemlerini T-reg hücreleri yapacak şekilde programlamalarına neden olduğunu gösterdi. *H. pylori* için gayet akıllıca bir strateji; ne de olsa T-reg hücreleri *H. pylori*'yi ortadan kaldırmak için harekete geçen bağışıklık tepkilerini baskılar. Öte yandan bizim açımızdan da kârlı bir pazarlık bu, çünkü bize yönelik ikincil bir fayda, Mueller ve çalışma arkadaşlarının farelerde gösterdiği gibi, alerjik tepkilerin bastırılması oluyor.[8]

Bu teori, henüz çok iyi bilinmemekle birlikte, evrimsel ve fizyolojik bir anlam ifade ediyor ve epidemiyolojik, histolojik (dokubilimsel) ve deneysel çalışmalar paralel kanıtlar sunuyor: *H. pylori*'nin tetiklediği bağışıklık hücresi popülasyonları, astıma karşı koruma sağlıyor. Tekrar etmek gerekirse, *H. pylori*'nin hamamböceği ya da kanaryaotuyla ilgisi olduğu anlamına gelmiyor bu. Daha ziyade, ömrün başlarında *H. pylori*'nin var olması, konak (insan) hamamböceğine ya da kanaryaotuna rastladığında, alerjiler kontrolden çıkmadan önce bağışıklık yanıtlarını kapatabilmesini garantilemeye yardım ediyor. Ayrıca bu dinamik sadece *H. pylori* ile sınırlı olmayabilir. Ortadan kaybolan başka mikroplar da olabilir; beraberlerinde de onlara bağlı olan bağışıklık hücresi popülasyonları. *H. pylori* elebaşı olabilir: sürüdeki önder koyun, büyük bir kumpanyadaki baş aktör, oyunun yıldızı. Ya da tek kişilik bir gösteri de söz konusu ola-

bilir. Henüz bilmiyoruz. Ama bu emektarlar hızla ortadan kayboluyor, bu da astım artışını açıklamak için yeterli olabilir.

❖

H. pylori hakkındaki fikirlerimi (görünüşe göre ömrün başlarında sağlığa ve sıhhate yararlı ama sonraları sağlık için tehlikeli olduğunu) çoğu meslektaşım pek hoş karşılamadı. Tam tersi oldu. Hatta bazıları beni sapkın ilan etti.

Sorun büyük ölçüde, *H. pylori*'nin bir patojen olarak keşfedilmiş olmasıydı; onun insana zararlı olduğuna dair baskın bir görüş vardı. Gösterilen bu direnç, sevilen bir bilimsel ilkeye olan bağlılığı uygun biçimde yansıtıyor kısmen: Arada ilişkisellik olduğunu göstermek, nedensellik olduğunu göstermek demek değildir. Banka soyan insanlar, sıradan hayatlar yaşayanlardan daha fazla sigara içiyor olabilir ama bu, sigara içmenin banka soymaya neden olduğu anlamına gelmez. Hatta "ters nedensellik" olabilir. Banka soymak streslidir ve insanlar sinirlerini yatıştırmak için daha çok sigara içiyor olabilir.

Farklı popülasyonları inceleyen pek çok araştırmacı tarafından yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen, *H. pylori*'nin ikili doğasına ilişkin doğrudan kanıtlar sınırlı. Yine de kuşkuculuğun derecesi, kanıtın doğasıyla orantısız. Örneğin, *H. pylori*'nin ülser hastalığında nedensel bir rolü olduğu hiç ortaya konmadı. Araştırmacılar *H. pylori*'yi ortadan kaldırmanın ülserin yineleme riskini önemli ölçüde azalttığını ve bunun klinik açıdan çok önemli olduğunu gösterdiler; ancak ülsere en başta neyin neden olduğunu irdelemediler.

Ellerime benzin sıçradığını ve birinin de kibrit çaktığını hayal edin. Ellerimde yanıklar oluşurdu. Diyelim ki bir tedavi araştırması olarak, sağ elime antibiyotikli merhem sürerken sol elime sürmedim ve sağ elim daha iyi iyileşti. Bundan nasıl bir anlam çıkarabilirdik? Tabii ki antibiyotik uygulamanın daha iyi sonuç verdiğini. Bu denemeyi birçok insanla yapsaydık ve ortalamaya baktığımızda antibiyotikli merhem sürülen elin, sürülmeyene göre daha iyi yanıt verdiğini görseydik, söz konusu durum için merhem yeni standart haline gelirdi.

Ancak böyle bir deneme, yanığa bakterilerin neden olduğunu kanıtlamış olmazdı. Sadece bakterilerin ortadan kaldırılmasının, iyileşmeyi olumlu etkilediğini gösterirdi. Yanığa neden olan ise kibrit çakmasının benzine denk gelmesiydi. Ülseri zaten olan kişilere *H. pylori* tedavisi uygulayıp sonuçlara bakmak da tıpkı buna benziyor. Aslına bakarsanız, bildiğim kadarıyla, *H. pylori*'nin ülserin öncülü olup olmadığını sınayan tek araştırma bizimkiydi. Yine Abraham Nomura ve Hawaii'deki Japon-Amerikalı erkek topluluğu ile çalışarak, 1960'larda *H. pylori* taşımanın, sonraki 21 yıl içinde ülser olma riski artışıyla ilişkili olduğunu gösterdik.[9] Dolayısıyla *H. pylori* taşımanın bizim için önemli bedelleri olduğu fikrine hiç de karşı değilim. Sadece, insan biyolojisindeki birçok karmaşık problemde olduğu gibi, nedenselliğin ayrıntılarını saptamak zor. Ayrıca *H. pylori* ülser hastalığı için genellikle gerekli olsa da, yeterli olmaktan uzak. 1998'de ülserin, mide mikroekolojisi değişikliklerinden, yani *H. pylori* sayısındaki, suş tiplerindeki, suşların çeşitliliğindeki ve mevcut diğer organizmaların dağılımındaki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürdüm.[10] 16 yıl sonra, fikir hâlâ geçerli görünüyor.

Warren ile Marshall'ın ilk çalışmasının ardından, bir grup "helikobakteriyolog" ortaya çıktı. Dünyanın her yerinde toplantılar düzenlendi; bir kısmımızın pasaportları epeyce damgalandı. Avrupa'daki camia her yıl gastroenterologların, mikrobiyologların, patologların ve onların –1990'ların ortalarında sayıları binleri bulan– öğrencilerinin katıldığı bir *H. pylori* çalıştayı düzenliyordu. Yeni "hareket" ile özdeşleştirilmeye can atan ilaç şirketlerinden gelen geniş destek, bu toplantılar için gereken yakıtı ve gerekçeyi veriyordu.

1996 ve 1997'de "iyi" helikobakterler olabileceği fikrini sunduğumda, avutucu bir hoşgörüden küçümsemeye kadar değişen tepkiler gelmişti. Hatırlayın, "tek iyi *H. pylori* ölü olanıdır". Warren ile Marshall'ın 2005'te Nobel Ödülü alması davama katkı yapmadı; halbuki Nobel Komitesi, *H. pylori*'nin hem keşfine hem de peptik ülser hastalığındaki rolüne değinen atıflarında gayet netti. *H. pylori*'nin keşfinin yarattığı büyük devrim, ülserin strese ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiper-asiditeye bağlı olduğu dogmasını altüst

etmişti. Artık yeni bir dogma, yani *H. pylori*'nin "kökünün kazınması" gerektiği görüşü, sağlam bir şekilde yerleşmişti.

H. pylori'yi ortadan kaldırarak bariz bir fayda sağladıklarını hisseden doktorlar, "enfeksiyon" konusunda endişelenen hastalar ve gerek asit baskılayıcı ilaçlarını (dünya çapında en çok satan ilaçlardandır) gerekse bu alandaki diğer ürünlerini satmaktan memnun olan ilaç endüstrisi arasında, kadim mikrobu ezip geçmek için bir buldozer oluşturulmuştu. Herhangi bir anda ülseri olan insan sayısı aslında nispeten az olsa da, devinim güç kazanmayı sürdürdü.

Ben yine de, bu büyüklükte bir ekolojik değişimin –*H. pylori*'nin yok oluşunun– iyi ya da kötü pek çok sonucunun olması gerektiğini eninde sonunda anlayacağımızı düşünüyorum. Öteden beri, *H. pylori* ile yaptığım çalışmalar düşüncelerimi şekillendirdi ve beni bugün olduğum noktaya, atasal bakteri mirasımızdan birçok mikrobun yok olması karşısında endişe duymaya sevk etti. Acaba başka kaç organizma kayboldu ya da kayboluyor?

Meslektaşlarım, *H. pylori*'sinden kurtulması gereken kişiler yelpazesini genişletmeyi sürdüren ilaç şirketleri tarafından finanse edilen "uzlaşma konferansları" yapmaya devam ediyor. "Test et ve tedavi et" hâlâ günün uygulaması. Buna paralel askeri analoji "bul ve yok et" olurdu. Herkes midesindeki *H. pylori*'den korkuyor ve doktorlar bu patojeni ortadan kaldırmakla yükümlü olduklarını düşünüyorlar. Sonuçlarımız önde gelen birçok dergide yayımlanmış olsa da, klinik tutumda bir değişiklik olmadı.

Bununla birlikte, fikirlerim daha geniş bir mikrobiyolog ve çevrebilimci camiasında yankı buldu. *H. pylori*'yi haritada patojen olarak işaretlemede ekibimin oynadığı rol nedeniyle, birçok toplantıya ve üniversiteye davet edildim ve önde gelen bilimsel topluluklara kabul edildim. Yazılarımda *H. pylori*'ye enfeksiyon demeyi bıraktım. Ona kolonizasyon diyorum; tıpkı vücudumuzda yıllar boyunca, çoğunlukla mutlu mesut yaşayan sayısız başka organizma kolonisi gibi. Bu konuda eminim.

Ayrıca zamanın benden yana olduğundan, gerçeğin anlaşılacağından kuşkum yok. Eminim ki, kimin *H. pylori*'den kurtulması, kimin bu bakteriyi koruması ve kimin yeniden edinmesi gerektiğine

karar vermeyi, daha kişiselleştirilmiş tedaviler uygulamayı öğreneceğiz. Doğru yolda ilerliyoruz ama günümüzdeki tıp uygulamaları, amaca ulaşmayı zorlaştıran çok sayıda teşvike ve bolca atalete sahip; özellikle de işin içinde tabular olduğunda.

12
Daha Uzun

HARİTADA DOĞRUDAN Chichén Itzá'ya çıkıyor gibi görünen rotayı izlediğimiz bir tali yoldaydık. Hava kuru ve tozluydu ama bizi Kolomb öncesi dönemde Mayaların inşa ettiği o kocaman kente götüren toprak yol iyiydi. Ara sıra çalıların arasından evlerin çatılarını görüyorduk. Kavrulmuş arazide yoldan başka pek bir ilerleme emaresi yoktu. Oysa bir zamanlar Yucatán, milyonlarca insanı barındırmış ve yüzyıllar boyu istikrarını korumuş bir medeniyetin merkezlerinden biriydi. Şimdiyse, büyük bir tören alanının kalıntılarının yakınlarında, arazi çoğunlukla makilikten ibaretti, ıssız ve tekdüzeydi.

Yolun aşağısında iki çocuk gördüm. Yaklaşırken ve yanlarından geçerken yüzleri görüş alanıma girdi. Safi Maya idiler; kapkara düz saçları ve geniş, yumuşak yüz hatlarıyla, klasik bir Maya stelinin duvar resimlerinde veya heykellerinde gördüğümüz tipte çocuklar. Ama oturmayan bir şey vardı. Sekiz ve on bir yaşlarında gibi duran bu çocuklar fazla kiloluydu. Obezdiler. Arkansas, Ohio veya Bavaria yollarında obez çocuklar görmeyi beklerdim ama Yucatán'da görünce şok oldum.

Yolculuğa beraber çıktığımız Gloria'ya, "Demek burada bile oluyor," dedim. Obezite üzerine çalıştığımı biliyordu, o yüzden neyi ima ettiğim açıktı. Salgının bu kadar uzağa yayılmasına, gelişmekte olan ülkelerdeki ücra bölgelere bile ulaşmasına şaşırmıştım. Sonradan yolda gördüklerimi New York Üniversitesi'ndeki bir meslektaşıma naklettiğimde, kendisinin de aynı şeyi Gana'da gözlemlediğini

söyledi: "Otuz yılı aşkın bir süre önce orada çalışmaya başladığımda, çocuklardaki en büyük sorun yetersiz beslenmeydi. Şimdiyse obezite."

Dünyanın her yerindeki insanlar neden şişmanlıyor? İnsanlık tarihinde ilk kez, aşırı beslenen insanların sayısı yetersiz beslenenlerden daha fazla. Küresel çapta, her üç yetişkinden biri fazla kilolu. Her on kişiden biri obez. Dünya Sağlık Örgütü, birkaç yıl içinde tombul yetişkinlerin sayısının 2,3 milyara ulaşacağını yani Çin, Avrupa ve ABD'nin toplam nüfusuna eşit olacağını tahmin ediyor.* Çocuklar ve ergenler de nereye baksak fazla kilolu. İnsanlar çok abur cubur yiyip az egzersiz mi yapıyor?

İnsan sağlığı üzerine çalışan bir doktor ve biliminsanı olarak, insanların neden şişmanlıyor oldukları sorusu beni hem rahatsız ediyor hem de büyülüyor. Bunu yanıtlamak için bazı umut verici ipuçları olduğuna inandığım şeyler buldum. Ama onlara geçmeden önce, beni dolambaçlı bir şekilde o cevaplara götüren bağlantılı bir soruyu ele almak istiyorum: Dünyanın her yerindeki insanlar neden uzuyor?

Ortalama insan boyu, son yüz yıldır birçok ülkede artıyor. Çoğu insana bunun neden olduğunu düşündüğünü sorduğumda, daha iyi beslenme nedeniyle olduğunu söylüyorlar; buna itiraz etmek zor. Gelişmiş ülkelerde, biz kesinlikle atalarımızdan daha fazla yiyoruz; ama beslenme biçimimizin daha iyi olup olmadığı tamamen başka bir konu. Kıtlık çoğunlukla geçmişte kaldı. Bu anlamda, beslenme net olarak gelişti; bunun önemini küçümsemiyorum. Fakat her zamanki gibi, en çok ilgilendiğim konu, insan gelişimine mikropların katkısı.

* DSÖ'nün raporuna göre 2016'da 1,9 milyarın üstünde yetişkin (dünyadaki yetişkin nüfusun %39'u) fazla kiloluydu ve bunların 650 milyondan fazlası obezdi. Ayrıca 5-19 yaşlarındaki 340 milyondan fazla çocuk ve genç fazla kilolu ya da obezdi (https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight). ABD'nin merkezi istihbarat birimi CIA'in hazırladığı World Factbook'a göre 2016'da Türkiye'deki obez yetişkinlerin oranı %32,1'di, yani yaklaşık üç kişiden biri (cia.gov/the-world-factbook/field/obesity-adult-prevalence-rate/country-comparison). –*y.n.*

Birkaç yıl evvel, Kosta Rika Üniversitesi'nden mikrobiyolog ve halk sağlığı uzmanı Leonardo Mata'nın 1964 ile 1973 yılları arasında yürüttüğü bir araştırma aklıma geldi. Guatemala'da kırsal bir bölge olan Santa Maria Cauque'deki çocuklarda, yetersiz beslenme ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi konu alan bir çalışmaydı bu.[2] O zamanlar Guatemala'da çocuk ölümlerinin oranı, 1000 doğumda 96 civarındaydı ve ABD'nin 1000'de 6 olan bugünkü oranına kıyasla fazlasıyla yüksekti. Sağlık önlemleri zayıftı ve çocuklar bir dizi ishalli hastalıktan muzdaripti. Mata ve çalışma arkadaşları, çocuklarda ne kadar sık ishal olursa büyümenin o kadar yavaş ilerlediğini keşfetmişti. Daha fazla hastalık, daha kısa kalmak demekti. Mata'nın çalışması geniş bir veri yığınıyla tutarlıydı, ama benim dikkatimi özellikle onun çalışmasının çekmesinin nedeni bulgularının çok net olmasıydı.

Yaygın inanış büyüme hızının en yüksek olduğu dönemin (büyüme atağı olarak da bilinir) ergenlik olduğu şeklinde olsa da durum öyle değil. Hızın en yüksek olduğu dönem, ömrün ilk 2,5 yılıdır ve yetişkinlikteki boyun gelişimi için asıl kritik aralıktır.[3] İki yaşındaki bir çocuğun boyunu ikiyle çarparak, ileride boyunun yaklaşık kaç olacağını tahmin etmenin mümkün olduğunu, deneyimli çocuk doktorları bilir. Asya'dan evlat edinilen çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar, üçüncü doğum günlerinden önce ABD'ye taşınırlarsa, bu çocukların yeni oyun arkadaşlarının ortalama boyuna ulaştıklarını gösterdi. Ama daha geç taşınırlarsa, önceki ülkenin boy ortalamasında kalıyorlardı. Bu nedenle, boyu etkileyen unsurların aranacağı yer erken çocukluk dönemidir.

Boyu neyin etkilediğine ilişkin bir başka önemli gözlem *H. pylori* çalışmalarından geldi. Mikrop keşfedildikten kısa bir süre sonra, biliminsanları bu mikropla insan sağlığının tüm yönleri arasındaki ilişkileri araştırmaya başladı. Örneğin, midesinde *H. pylori* taşıyan kişilerin çocukluğunun yoksulluk içinde geçmiş olma olasılığı daha yüksekti. Dahası, *H. pylori* taşıyan yetişkinler ortalama olarak taşımayanlardan daha kısaydı. Çalışmalar *H. pylori*'nin büyümeyi önlediği fikrine odaklandı; bu da *H. pylori*'nin taşıyıcısı için hep zararlı olduğu şeklindeki zamane görüşüyle tutarlıydı. Bu araştırma,

patojenlerin insanların boyunu kısalttığını düşündürüyordu. Eğer patojenlerden kurtulsalardı, boyları daha uzun olacaktı. Bu bana mantıklı geldi.

1990'lara gelindiğinde, *H. pylori*'nin yaşamın ilk birkaç yılında, yani kişinin boyu üzerinde pekâlâ fark yaratabileceği zamanlarda edinildiğini biliyorduk.[4] Ayrıca *H. pylori* çocukluktaki yoksullukla ilişkilendirilmişti; bu da duruma uyuyordu çünkü daha fakir insanların daha kısa olması gibi bir eğilim vardır. Ancak büyümeyi *H. pylori*'nin kendi başına mı engellediğini yoksa (belki aynı fekal-oral rotadan edinilmiş) başka mikropların bir işaretçisi mi olduğunu kimse bilmiyordu.[5]

Daha sonra *H. pylori*'nin ghrelin ve leptin hormonlarının regülasyonunu etkilediğini öğrendik;[6] ikisi de midede üretiliyordu ve ikisi de enerji depolanması ve kullanımıyla ilişkiliydi. Midelerinde *H. pylori* ile büyüyen küçük çocukların, metabolik olarak *H. pylori*'siz olanlardan farklı olabileceği, bu hormonal farklılığın onların gelişim gidişatını yavaşlatarak boylarının kısa olmasına yol açabileceği tahmin edilebilir. Bu deneysel destek gerektiren bir hipotez olsa da, farelerle kısa süre önce yaptığımız deneylerden bazıları ek kanıt sunuyor.

2000 yılında New York Üniversitesi'ne döndüğümde, insanların neden daha uzun boylu olduğu sorusunu araştırmama yardım edecek birini aradım. Tıp öğrencisi olan Albertine Beard, bu mücadeleyi kabul edip üstesinden geldi ve kısa sürede pek çok ilginç veri ortaya çıkardı. Uzun vadedeki boy değişimlerini ölçmenin nispeten kolay olduğu anlaşıldı. Antropologlar boyu tahmin etmek için iskeletleri kullanıyordu; ordular da yüzyıllardır askerlerinin boyunu ölçüp kaydını tutuyordu.[7]

Albertine insanlık tarihinin ve tarihöncesinin, hepimizin düşünüyor olabileceği gibi boyumuzun gitgide arttığı uzun ve geri döndürülemez bir yol olmadığını keşfetti. İskelet kalıntıları, tarihöncesinin ve tarihin çeşitli dönemlerinde insanların boylarının uzayıp, sonra da kısaldığını gösteriyor. Bu örüntü, bölgeye ve zaman dilimlerine göre değişiyor. ABD Ordusu'nun kayıtlarından, 18. yüzyılda George Washington'un ordusundaki askerlerin, 1860'lardaki İç Sa-

vaş'ta savaşan askerlerden daha uzun olduğunu öğrendik. Önceki o nesil neden daha uzun boyluydu ki?

Daha yakın zamandaysa, 20. yüzyılın sonlarında boy uzunluğunda görülen dikkat çekici artış trendi var. 20. yüzyılın başlarında Avrupa'daki en kısa boylu insanlar arasında olan Hollandalılar, şu anda en uzunlar arasında. Amsterdam sokakları genç devlerle dolu; hem kız hem de oğlan. Asya'da değişim daha da çarpıcı. 1975'te ben Tokyo'da çalışma yaparken, 1.90'lık boyumla kalabalık metro vagonlarına bindiğimde gördüğüm şey, siyah saçlı kafalardan oluşmuş bir deniz olurdu. Sonraki yıllarda oraya gittiğimde, kalabalığın arasından karşımda önce tek tük yüzler belirmeye ve zamanla gördüğüm yüzlerin sayısı artmaya başlamıştı. Şimdi, neredeyse kırk yılın ardından, birçok uzun boylu genç Japon var; üstelik durumu daha da şaşılası yapan, kimyasal saç boyaları ve moda sayesinde saçları sarı, kırmızı, mor ve mavi olabiliyor. Büyümedeki artışı Japonya'dan daha geç yaşayan Çin'de, altı yaşındaki ortalama bir oğlan 2005 yılında, 1975'teki akranlarından 6,5 cm kadar daha uzundu; kızlarda da 6,2 cm gibi benzer bir artış oldu. Bunlar muazzam ölçüde hızlı değişimler.

Bu trendlerin daha iyi beslenme de dahil olmak üzere pek çok olası açıklaması var, ama biz mikropların boyu nasıl etkiliyor olabileceği konusunda bir kuram geliştirdik. Beslenmenin önemsiz olduğunu düşündüğümüzden değil, fakat görülen zamansal ve coğrafi kalıpları açıklamada yetersiz kalıyor. Önceki bölümlerde ele alındığı üzere, on dokuzuncu yüzyıl endüstrileşmekte olan ülkelerde sağlık önlemlerinin başlangıçta çok daha kötüye gittiği bir zamandı. Ardından, halk sağlığı önlemleri sonucunda daha iyiye gitmeye başladı. On dokuzuncu yüzyılın başlarında, halkın kullanımına sunulan su kaynakları genellikle insan patojenlerinin yanı sıra dost veya kommensal bakterilerden oluşan bir mikrop çorbası içeriyordu; bulaşan dışkıda her ikisi de bulunur. On dokuzuncu yüzyılın sonlarından itibaren, dünyanın birçok yerinde su kaynakları filtrelenip klorlanınca, patojenler yok olmaya başladı; insanlar da daha sağlıklı ve daha uzun boylu oldular. Artık daha az kolera ve daha hafif ishalli hastalıklar vardı. Aşılar da difteriyi, boğmacayı ve küçük çocukların

diğer önemli enfeksiyonlarını kontrol altına aldı.

Ancak boyda gözlemlenen değişikliklerin, bu patojenlerin yanı sıra dost bakterilerin kaybına bağlı olması da mümkündür. İçimizde yaşayan mikropları anlamaya daha yeni başlıyoruz. Bu nedenle, bizi daha uzun yapmaya yardımcı olabilecek mikropların kimliğini veya var olup olmadıklarını henüz bilmiyoruz; ancak son çalışmalarımıza dayanarak bahse girerim ki onları bulacağız.

Mikrop aktarımıyla boy arasındaki bu bağlantı, Amerikan Bağımsızlık Savaşı'ndaki askerlerin neden İç Savaş'takilerden daha uzun olduğu sorusuna ışık tutuyor. 18. yüzyılın ortalarında bir çiftlikte büyürken nispeten yalıtılmış bir ortamda olurdunuz. Ondan 80 yıl sonra, kentleşen aşırı kalabalık bir Kuzey Amerika'da büyürken ise çocukluk çağı salgınlarına maruz kalır ve muhtemelen daha kirli su içerdiniz.

2002'de *Perspectives in Biology and Medicine* adlı saygın bir dergide, "Boy Ekolojisi: Mikrop Aktarımının İnsan Boyu Üzerindeki Etkisi" başlıklı makalede sözünü ettiğim fikirleri ve destekleyici kanıtları yayımladık. Fakat makale çok az ilgi gördü; bir büyük esneme daha.

Buna rağmen ben ilkinin devamı olacak "Kilo Ekolojisi"ni, aklımdaki pek çok paralel fikir eşliğinde düşünmeye başlamıştım bile. Sonuç itibariyle o makaleyi yazmadım çünkü neden daha şişman olduğumuzu anlamanın alternatif bir yolu çok daha ilginç hale geldi. Bu hikâyeye başlamak için 1979 yılına geri dönmemiz gerekiyor. O yıl Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin Enterik Hastalıklar Şubesi'nde çalışmaya gitmiştim; orada ABD'nin *Salmonella* izleme görevlisiydim. Görevim, *Salmonella*'yı ve ayrıca mide-bağırsak kanalını etkileyen başka bakteriyel patojenleri izleyip incelemekti. Daha önce değindiğim gibi, o dönem kendim de ciddi bir *Salmonella* enfeksiyonu geçirdim. Benimki mikroplu karpuzdan olmuş olsa da, çoğu kişi et, yumurta, süt ve bunlardan üretilenler gibi hayvan kaynaklı besinlerden *Salmonella* kapıyor.

Büyümelerini teşvik etsin diye çiftlik hayvanlarına düşük dozda (tedavi dozundan az) antibiyotik verildiğini hatırlayın. O zamanlar büyüme teşvikinin neden bu kadar etkili olduğunu kimse merak et-

miyordu. Boy uzunluğuyla ilgili makaleyi yazarken farkına vardım ki, çiftliklerimizde büyük bir deney gerçekleşmekteydi; sonuçları da mikropların boy ve kilodaki rolü hakkındaki fikirlerimle tutarlıydı.

Çiftçiler genç hayvanlara antibiyotik vererek besi hayvanlarının gelişimini bilinçli olarak artırabiliyorsa, biz çocuklarımıza benzer birçok ilaç vererek onlara ne yapıyoruz? Çocuklarda enfeksiyon tedavisinde yaygın kullanılan antibiyotiklerin benzer etkileri olabilir mi?

Çiftlikte bu uygulama bilinçli olarak yapılıyor. Hayvanlara neredeyse sürekli olarak düşük doz antibiyotik veriliyor. İşe yaradığı belli, hayvanlar kilo alıyor. Biz çocuklarımıza çok daha büyük tedavi dozları veriyoruz ama sadece belirli zamanlarda yani enfeksiyon tedavisi gerektiğinde.

Bir açıdan bu büyük bir fark ama bütüne bakıldığında fikir aynı: Ömrün başlarında antibiyotiğe maruz kalmak, kritik bir dönemde yani tam da organlar ve sistemler gelişirken, mikrop sarsıntılarına neden oluyor. Antibiyotiklerin çocukların kilo almasına neden olabileceği, obezite salgınındaki "kayıp halka" olabilecekleri fikri makul bir olasılık gibi görünüyordu, ancak bunun doğru olup olmadığını görmek için çalışmamız gerekecekti.

❖

Antibiyotik kullanımının, çok genç hayvanların gelişimini temelden değiştirdiğine kuşku yok. Çiftçiler tavuklara, ineklere ve domuzlara ne kadar erken antibiyotik vermeye başlarsa, gelişimlerini o kadar çok değiştirirler. En önemlisi de şu ki, çiftçiler neredeyse her antibiyotiğin besi hayvanlarının büyümesini teşvik ettiğini keşfetti. Hedefledikleri mikroplar bakımından her birinin kimyasal sınıf ve yapısı, etki şekli ve etkinlik spektrumu farklı olsa da hepsi işe yarıyor.

Farklılıklarına rağmen hepsi işe yarıyorsa, o zaman bunun nedeni mikrobiyomun geneli üzerinde yarattıkları etki olmalı, kendilerine özgü yan etkiler ya da hedefledikleri belirli mikroplar değil. İlaçlar mikrop topluluğunun bileşimi ve konaklarıyla olan etkileşimleri

üzerinde etki yapıyor olmalı. Kritik bir zaman aralığında, büyümeyi ve metabolik sistemlerin gelişimini pek çok yönden ya da her yönden etkiliyor olmalılar.

Benim için en ilginç noktalardan biri de, çiftçiler hayvan ne kadar küçükken antibiyotik vermeye başlarsa etkinin o kadar güçlü olmasıydı. En basit açıklama, antibiyotiklerin bağırsak mikroplarının genel dengesinde bir kaymaya yol açması. Bazı mikroplar daha baskın hale gelirken diğerleri baskılanır. Bildiğimiz üzere, mikroplar yaşadıkları her hayvan türüyle birlikte evrilir. Mikroplarla konakları, belli koşullar altında dengede kalmak üzere birlikte evrildiler ama çiftçiler artık o koşulları bilinçli olarak değiştiriyor. John Nash'in modelinin öngördüğü gibi, denge sarsıldığında kötü şeyler olabilir.[8] Fikir basitti fakat sonuçları çok büyüktü.

Tedavi dozunun altında antibiyotik verme uygulamasının, gelişimi nasıl etkilediğini keşfetmek için fareler üzerinde bir dizi laboratuvar deneyine başladık. Bu, kariyerimin en heyecan verici çalışması oldu.

13
... Ve Daha Şişman

ANTİBİYOTİKLER neden hayvanları daha iri ve daha şişman yapar? Çalışmamızdaki amaç, çiftlik hayvanlarında gözlemlenen ağırlık ve boyut artışını laboratuvarımızda yeniden yaratmak ve ardından bunun nedenlerine ilişkin ilkeleri ortaya çıkarmaktı. Bu soruları ele almak büyük bir ekip gerektirdi ve kilit rol oynayan birkaç biliminsanı oldu: gastroenteroloji alanında çalışan doktor ve akademisyen Ilseung Cho; tez çalışması fare modelleri etrafında şekillenen bir lisansüstü öğrencisi olan (ve klinik bakteriyoloji laboratuvarları için ürün üreten babasının şirketinde bakterilerle 14 yaşındayken çalışmaya başlayan) Laurie Cox; lisans eğitimini yeni tamamlamış olan Yael Nobel. Bu kadar zeki ve kendini işine adamış elemanlar olmadan fikirlerimin hiçbirini sınayamazdım. Ayrıca yazın çalışan lise ve üniversite öğrencilerinden, bağımsız araştırma yapan üniversite öğrencilerine ve dünyanın dört bir yanından gelen ziyaretçi biliminsanlarına kadar bu arayışta bize katılan pek çok başka kişi oldu.[1]

2007'de, modeli çalıştırmaya yönelik bir dizi girişimin ardından, farelerin su kaplarına tedavi dozundan düşük dozda dört farklı antibiyotik ekleyerek, çiftlik uygulamaları üzerine ilk eksiksiz deney dizimize başladık. Biz sadece dişilere baktık çünkü erkekler kadar kavga etmiyorlardı; bu da işimizi kolaylaştırıyordu. İlk sonuçlar umut verici değildi; tedavi dozundan düşük dozda antibiyotik (subterapötik antibiyotik tedavisi, STAT) uygulanan farelerle kontrol grubu fareleri arasında ağırlık farkı yoktu.

Ilseung'un araştırma komitesine farelerin kilo almadığı söylendiğinde, uzmanlarımızdan biri "Vücut bileşimleri ne durumda?" diye sordu. Yağ, kas ve kemik oranlarından söz ediyordu. Bilmiyorduk.

"Neden DEXA yapıp öğrenmiyorsunuz?" diye sordu.[2]

DEXA yapmak mı? Terimin anlamı, çift enerjili X-ışını soğurma ölçümü (*dual-energy X-ray absorptiometry*) idi. Kadınların kemik kütlesini ve osteoporoz riskini belirlemek için kullanılan bir testti bu. Ancak DEXA, vücutta ne kadar yağ ve ne kadar kas olduğunu da söylüyordu.

Bu önerinin önemi sonradan anlaşıldı. STAT farelerinin dört grubunun da kontrol gruplarına göre yaklaşık %15 daha fazla yağa sahip olduğunu keşfettik; bunlar sırf rastlantıyla açıklanamayacak farklardı.

Antibiyotiklerin metabolizmayı değiştirdiğine, vücut bileşimini etkilediğine ilişkin ilk kanıtı elde etmiştik. STAT fareleri daha fazla yağ üretiyordu ve kontrol grubuyla yaklaşık aynı miktarda yağsız kasa sahipti. Ayrıca beklenmedik bir bulguyla karşılaştık: Yedi haftalıkken, yani antibiyotiklerin başlamasından üç hafta sonra, farelerin kemik oluşumu hızlanıyordu. Daha fazla kemik oluşumu, onların daha iri ve daha uzun olacaklarına işaretti. Fakat onuncu haftada farelerin hepsi benzer kemik kütlesine sahipti. Kemik üzerindeki etki, sadece antibiyotik verilenlerde erken safhada ortaya çıkmıştı. Aşağıda anlatacağım daha sonraki deneylerde, bazıları ömür boyu süren kemik etkileri de bulduk. Yineleyeyim, bu durum tek bir antibiyotiğe özgü değildi. Öyle olsaydı, o ilacın yan etkisi olarak düşünülebilirdi. Ama test edilen tüm antibiyotiklerde oldu. Bu çalışma, daha iyi beslenme ve temiz suya ek olarak, insanların her zamankinden daha uzun olmasında antibiyotiklerin de kısmen rolü olabileceği fikrini destekliyor.

Artık elimizde, STAT'ın erken dönemdeki gelişimi değiştirdiğine ilişkin kanıt vardı ama bunun nasıl olduğunu hâlâ anlamamıştık. Suya antibiyotik eklemek bu gelişimsel etkilere nasıl neden olmuştu? Hayvanları daha şişman yapan ve kemiklerini daha önce oluşturan neydi? İlaçların bağırsaktaki yerleşik mikropların bileşimini değiştirdiğinden kuşkulanıyorduk; o yüzden ilk baktığımız yer orası oldu

yani fare kakası inceledik. Dışkı peletleri bağırsakta meydana gelen her şeyin son ürününü temsil eder ve her fareden her gün alınabilir. Peletler bize standart bir malzeme sağlıyordu; aynı fareden farklı zamanlarda alınanları, farklı antibiyotikler verilen ve antibiyotik verilmeyen farklı farelerinkini ya da farklı beslenenlerinkini karşılaştırabiliyorduk.

Ayrıca ölen hayvanların kolonlarının üst bölgesinden yani körbağırsaklarından çıkan maddeleri de inceledik. Körbağırsak içeriği çalışmamız için önemliydi çünkü dışkıyla atılmadan önce vücutta hangi mikropların mevcut ve etkin olduğunu gösteriyordu. Cerrahi olarak çıkarılması gerektiğinden, onu sadece bir kez, fare öldüğünde alabiliyorduk. Farelerin de insanların da bağırsak içeriğinin büyük bölümü, ister kolonda olsun ister dışkıda, sindirilmemiş besin lifleri, su ve bakteriler olur; oradaki DNA'nın neredeyse tümü bakteriyeldir. Daha fazla bilgi edinmek için genel bakteriyel 16S ribozomal RNA testi adlı işlemi yaptık.

Bütün bakterilerde, protein üretmek için gereken 16S rRNA'yı kodlayan bir gen bulunur. Tüm bakterilerin 16S rRNA genleri olmasına rağmen, bakteri türleri arasında net DNA dizilimi bakımından azımsanamayacak farklar vardır. *E. coli*'deki biçim Staf'takinden farklıdır. Bu nedenle, genel tekniği kullanarak ve ardından DNA ürünlerini dizileyerek bir nüfus sayımı yapabiliriz. Bunu, New York veya Şikago'da kaç öğretmen, avukat, polis memuru ve okul çocuğu yaşadığını sormak suretiyle bir nüfus sayımı yapmaya benzetebiliriz. Bu örnekte bizim yaptığımız, binlerce ayrı bakteri türüne mensup olan kaç bakteri sınıfı ve cinsi olduğunu sormaktı. Sayımımızın sonuçlarına dayanarak bir dizi önemli soruyu ele alabildik.

Birincisi, STAT uygulaması bakteriyel çeşitliliği değiştiriyor mu? Başka bir deyişle, antibiyotik verilen farelerin yerleşik mikropları, kontrol farelerininki kadar çeşitli mi? Her iki örneklemde de çok sayıda öğretmen, öğrenci ve polis memuru olması beklense de (çünkü onlara sık rastlanır), acaba aktüerler ve piyano akortçuları (nadir meslekler) olacak mı yoksa olmayacak mı?

Dozun düşük olmasından olsa gerek, bakteriyel çeşitlilik üzerinde STAT'ın herhangi bir belirgin etkisi olmadığını bulduk. STAT uy-

gulananların örnekleriyle kontrol grubunun örnekleri aynı sayıda "meslek" içeriyordu.

Peki acaba STAT uygulanınca bileşim durumu –öğretmenlerin, polis memurlarının ve diğerlerinin birbirlerine göre oranları– ne olmuştu? Orada kim olduğuna ilişkin bir sayım yapabiliriz. Örneğin, bu mesleklerin New York ve Şikago'daki dağılımının bileşim bakımından birbirlerine, Delhi ya da Pekin ile olacaklarından daha yakın olmasını bekleriz. Bağırsak mikrobiyomunda karşılaştığımız durum da buna benziyor.

Nitekim bu noktada işler ilginçleşmeye başlamıştı. STAT bağırsak mikrobu popülasyonunun bileşimini değiştirmişti. Hem dışkı peletlerinde hem de körbağırsak içeriğinde durum buydu. Alışıldık antibiyotik maruziyetinin karışımı değiştirmesini beklerdik ama çok düşük dozda STAT da aynı etkiyi yapar mı, bilmiyorduk. Yaptığını bulduk.

Peki bakterilerin işlevlerini değiştirmiş miydi? Yanıt evet. Yediğiniz besinlerin çoğu incebağırsakta sindirilip emilir. Kalınbağırsağa ulaşan besin kalıntıları büyük ölçüde sindirilemezdir. Ama orada bakterileriniz yardıma gelir. Kolondaki bu maddeleri sindirip, kolonda emilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üreten belli mikroplar olduğunu hatırlayın. Her gün aldığınız kalorinin %5-15 kadarını bu KZYA oluşturur. Eğer mikroplarınız o "sindirilemez" besinden kalori çıkarmada daha verimliyse, o zaman daha iyi beslenirsiniz. Şişmanlayabilirsiniz.

Körbağırsak içeriğindeki KZYA düzeylerini ölçtük ve STAT farelerinde, kontrol grubundakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulduk. Bu da STAT farelerinin yaşamlarının erken döneminde, dokuları gelişmekteyken, mikroplarından aldıkları kalorilerin daha fazla olduğu anlamına geliyordu.

Daha sonra, vücudun asıl metabolik fabrikası olan karaciğere odaklandık. Karaciğer, KZYA dahil olmak üzere bağırsak kanalında emilen besini yararlı ürünlere, yani proteinlere, şeker ve nişasta gibi enerji kaynaklarına ve yağ gibi enerji depolama moleküllerine dönüştürür. STAT farelerinin karaciğerinde ifade edilen genleri kontrol grubuyla karşılaştırdık.

yani fare kakası inceledik. Dışkı peletleri bağırsakta meydana gelen her şeyin son ürününü temsil eder ve her fareden her gün alınabilir. Peletler bize standart bir malzeme sağlıyordu; aynı fareden farklı zamanlarda alınanları, farklı antibiyotikler verilen ve antibiyotik verilmeyen farklı farelerinkini ya da farklı beslenenlerinkini karşılaştırabiliyorduk.

Ayrıca ölen hayvanların kolonlarının üst bölgesinden yani körbağırsaklarından çıkan maddeleri de inceledik. Körbağırsak içeriği çalışmamız için önemliydi çünkü dışkıyla atılmadan önce vücutta hangi mikropların mevcut ve etkin olduğunu gösteriyordu. Cerrahi olarak çıkarılması gerektiğinden, onu sadece bir kez, fare öldüğünde alabiliyorduk. Farelerin de insanların da bağırsak içeriğinin büyük bölümü, ister kolonda olsun ister dışkıda, sindirilmemiş besin lifleri, su ve bakteriler olur; oradaki DNA'nın neredeyse tümü bakteriyeldir. Daha fazla bilgi edinmek için genel bakteriyel 16S ribozomal RNA testi adlı işlemi yaptık.

Bütün bakterilerde, protein üretmek için gereken 16S rRNA'yı kodlayan bir gen bulunur. Tüm bakterilerin 16S rRNA genleri olmasına rağmen, bakteri türleri arasında net DNA dizilimi bakımından azımsanamayacak farklar vardır. *E. coli*'deki biçim Staf'takinden farklıdır. Bu nedenle, genel tekniği kullanarak ve ardından DNA ürünlerini dizileyerek bir nüfus sayımı yapabiliriz. Bunu, New York veya Şikago'da kaç öğretmen, avukat, polis memuru ve okul çocuğu yaşadığını sormak suretiyle bir nüfus sayımı yapmaya benzetebiliriz. Bu örnekte bizim yaptığımız, binlerce ayrı bakteri türüne mensup olan kaç bakteri sınıfı ve cinsi olduğunu sormaktı. Sayımımızın sonuçlarına dayanarak bir dizi önemli soruyu ele alabildik.

Birincisi, STAT uygulaması bakteriyel çeşitliliği değiştiriyor mu? Başka bir deyişle, antibiyotik verilen farelerin yerleşik mikropları, kontrol farelerininki kadar çeşitli mi? Her iki örneklemde de çok sayıda öğretmen, öğrenci ve polis memuru olması beklense de (çünkü onlara sık rastlanır), acaba aktüerler ve piyano akortçuları (nadir meslekler) olacak mı yoksa olmayacak mı?

Dozun düşük olmasından olsa gerek, bakteriyel çeşitlilik üzerinde STAT'ın herhangi bir belirgin etkisi olmadığını bulduk. STAT uy-

gulananların örnekleriyle kontrol grubunun örnekleri aynı sayıda "meslek" içeriyordu.

Peki acaba STAT uygulanınca bileşim durumu –öğretmenlerin, polis memurlarının ve diğerlerinin birbirlerine göre oranları– ne olmuştu? Orada kim olduğuna ilişkin bir sayım yapabiliriz. Örneğin, bu mesleklerin New York ve Şikago'daki dağılımının bileşim bakımından birbirlerine, Delhi ya da Pekin ile olacaklarından daha yakın olmasını bekleriz. Bağırsak mikrobiyomunda karşılaştığımız durum da buna benziyor.

Nitekim bu noktada işler ilginçleşmeye başlamıştı. STAT bağırsak mikrobu popülasyonunun bileşimini değiştirmişti. Hem dışkı peletlerinde hem de körbağırsak içeriğinde durum buydu. Alışıldık antibiyotik maruziyetinin karışımı değiştirmesini beklerdik ama çok düşük dozda STAT da aynı etkiyi yapar mı, bilmiyorduk. Yaptığını bulduk.

Peki bakterilerin işlevlerini değiştirmiş miydi? Yanıt evet. Yediğiniz besinlerin çoğu incebağırsakta sindirilip emilir. Kalınbağırsağa ulaşan besin kalıntıları büyük ölçüde sindirilemezdir. Ama orada bakterileriniz yardıma gelir. Kolondaki bu maddeleri sindirip, kolonda emilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üreten belli mikroplar olduğunu hatırlayın. Her gün aldığınız kalorinin %5-15 kadarını bu KZYA oluşturur. Eğer mikroplarınız o "sindirilemez" besinden kalori çıkarmada daha verimliyse, o zaman daha iyi beslenirsiniz. Şişmanlayabilirsiniz.

Körbağırsak içeriğindeki KZYA düzeylerini ölçtük ve STAT farelerinde, kontrol grubundakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulduk. Bu da STAT farelerinin yaşamlarının erken döneminde, dokuları gelişmekteyken, mikroplarından aldıkları kalorilerin daha fazla olduğu anlamına geliyordu.

Daha sonra, vücudun asıl metabolik fabrikası olan karaciğere odaklandık. Karaciğer, KZYA dahil olmak üzere bağırsak kanalında emilen besini yararlı ürünlere, yani proteinlere, şeker ve nişasta gibi enerji kaynaklarına ve yağ gibi enerji depolama moleküllerine dönüştürür. STAT farelerinin karaciğerinde ifade edilen genleri kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Tam üstüne basmıştık. STAT farelerinde karaciğer daha fazla yağ üretip, dışa doğru (şişman hayvanlardaki kabarık katmana) taşımak için gereken genleri yukarı regüle etmişti. STAT farelerinin daha fazla yağ depo ettiğini biliyorduk ve bunun bir yerden geliyor olması lazımdı. Karaciğer akla yatkındı. Stratejik bir şekilde, enerjinin elde edildiği veya üretildiği bağırsak kanalıyla yağın depolandığı yağ dokusu arasında bulunuyordu.[3]

❖

Bir sonraki deneyimizi Laurie planladı ve yürüttü. Fareler yaşamlarının çok başlarındayken antibiyotik (penisilini seçtik) aldığında ne olduğunu daha ayrıntılı olarak araştırdı. Ilseung'un deneyinde, hayvanlar memeden kesilince ilaç almaya başlamıştı; yani doğumdan yaklaşık 24 gün sonra. Bu, insan yavrusunda en az 24 aya eşdeğerdir. Bu kez Laurie annelere gebelik esnasında antibiyotik verdi; böylece vajinadakiler de dahil olmak üzere mikropları en baştan farklılaşmış oldu.

Yavru fareler yaşamlarına değiştirilmiş bir mikrobiyom alarak başladılar; ardından da onlara antibiyotik vermeyi sürdürdük. Öngördüğümüz gibi, antibiyotik almaya doğumda başlayanlar, 24. günde başlayanlardan daha irileşti. Bu bizim standart deney yürütme yöntemimiz oldu.

Daha sonra Laurie farelerin şişmanlamaya başladığı *zamana* odaklanan bir deney yaptı. Fareler doğdukları andan itibaren hızlı büyürler. Fazladan yağı küçükken mi üretiyorlardı, yoksa bir süre geçince mi? Deney sonuçları netti. Erkeklerde 16. haftada kontrol grubundan farklılık bulduk; dişilerde ise 20 haftalıkken (fare için orta yaşta) yağ belirmişti. Ama her iki cinsiyette de yağ birikimi olduktan sonra ömür boyu fazla yağ korundu.

Bunun ardından Laurie bu genç farelerde hangi bakteri türlerinin daha çok olduğuna baktı. Dört haftalıkken, kontrol grubunda annenin vajinası kökenli bakteriler yani *Lactobacillus* baskındı. Bu beklenen bir şeydi çünkü hayvanlar emmeyi yeni bırakmıştı; hem farelerde hem de insanlarda laktobasillerin baskın olduğu bir dönem.

STAT grubundaysa laktobasiller büyük ölçüde eksikti; onların yerine başka bakteri grupları vardı. Vücut bileşimindeki değişiklikler 16. haftadan sonra saptandığından ve 4. haftada yerleşik mikroplar farklı olduğundan, kritik bir gözlem yapmış oluyorduk: Mikrobiyomdaki değişimler, beden bileşimindeki değişimlerin öncülüydü.

Washington Üniversitesi St. Louis Yerleşkesi'nden eski dostum ve meslektaşım Jeff Gordon'ın yaptığı bazı incelikli çalışmalar da bulgularımızı daha iyi anlamamızı sağlıyor. Mikrobiyom bilimi alanında bir dev olan Jeff, uzun yıllardır sürdürdüğü araştırmalarında mide-bağırsak kanalının nasıl geliştiğini ve işlediğini inceliyor. Jeff'in ekibi, leptin üretiminden sorumlu genlerinde silinme (delesyon)* olan fareleri incelemişti. Leptin, iştahı regüle etmeye yarayan ve beynin enerjiyi depolamaya ya da kullanmaya karar vermesine yarayan "besle beni" hormonudur. Leptin yoksunu fareler yani *ob/ob* fareler belirgin biçimde obez olur. Jeff ve çalışma arkadaşları, *ob/ob* farelerin yerleşik mikroplarının, normal kardeşlerinin yerleşik mikroplarından farklı olup olmadığını araştırdı. Yanıt evetti. Bu iki fare grubunun bağırsaklarında farklı mikrop toplulukları vardı.

Ardından Jeff, mikroplar farklı metabolik roller gerçekleştiriyor mu diye araştırdı. Obez *ob/ob* farelerden ve normal farelerden aldığı bağırsak içeriğini mikropsuz farelere aktardı. Bu farelerin daha az hücreli daha incebağırsak duvarları olur ve pek fazla kilo almazlar. Acaba geleneksel hale getirilip mikropları geri aldıklarında ne kadar irileşeceklerdi?[4] Jeff'in dünya çapında haber olan bulguları, obez fareden yerleşik mikrop alan farelerin, normal kiloda fareden mikrop alanlara kıyasla daha hızlı kilo aldığı şeklindeydi.[5]

Fakat üzerinde düşünülmesi gereken bir şey var: Jeff'in deneylerindeki farelerde, onları en başta obez yapan genetik bir kusur vardı. Obezitenin nedeni oydu; mikrop topluluklarındaki değişim ikincildi. Her ne kadar Jeff'in ekibi obezitenin mikroplar ve işlevleri

* Gende silinme olması, gen kapsamındaki nükleotitlerde eksilme olması demektir. (DNA iplikçikleri, nükleotitlerin sıralanmasıyla oluşur. Üç nükleotitlik her grup yani her kodon belli bir amino asidi kodlar. Amino asitlerin sıralanmasıyla protein üretilir. Üretilecek proteinde yer alacak amino asidi belirten kodonda silinme olunca, doğru amino asit getirilemez ve istenen protein üretilemez.) *–ç.n.*

üzerindeki sonuçlarını çok güzel karakterize etmiş olsa da, obezitenin kökündeki nedeni irdelediklerini sanmıyorum. Dahası, bağışıklık ve metabolizma hakkında belli hipotezleri sınamak için mükemmel bir sistem sunan mikropsuz fareler bütünüyle yapay canlılar. Ama doğada mikropsuz fareler veya insanlar olmasa bile, konakla mikrop arasındaki etkileşimlerin temel ilkeleri hakkında yine de çok şey öğrenebiliriz.

Benim kendi görüşüm şöyleydi: Nispeten normal bireylerde, yaşamın erken dönemlerinde yerleşik mikroplardaki antibiyotik kaynaklı sarsıntılar, konak metabolizmasını değiştiren birincil olaylar olabilir. (Bu konuda daha net kanıtlar elde etmemize yaklaşık iki yıl vardı.)

Sonraki adımda, STAT'la birlikte yüksek yağlı beslenme uygulayınca ne olduğuna baktık. Hepimizin bildiği gibi, son birkaç onyılda çocuklarımızın beslenme düzeni şekerli içecekler ve yüksek yağlı yiyecekler açısından epey zenginleşti. Ortalamada, bir veya iki kuşak önceki çocuklardan daha fazla kalori alıyorlar. Farelerin yüksek kalorili beslenmeyle şişmanladığını biliyoruz, ama acaba STAT uygulaması bu trendi artırır mı, azaltır mı, yoksa etkilemez mi?

Laurie bu deneye YağSTAT adını verdi ve sonuçlar yine heyecan vericiydi. Beklediğimiz gibi, yüksek yağlı yiyeceklerle beslenen fareler normal beslenenlerden daha fazla irileşti. Ama antibiyotik eklemek dikkate değer bir fark yaratmıştı. Çağımızın çiftçilerinin, besi hayvanlarını yetiştirirken yaptıklarının benzerini yapmıştık. Bu şekilde (yağlı yiyecekler ve antibiyotik takviyesiyle) beslenen erkekler yaklaşık %10 daha iriydi; hem kas hem yağ artmıştı. Ama en çarpıcı farklar vücuttaki yağ miktarındaydı: Yağlı beslenme ve antibiyotik birlikte uygulanınca, erkeklerde yağ oranı yaklaşık %25 daha fazla, dişilerde ise hayret verici şekilde %100 daha fazla çıkmıştı. Yüksek yağlı yiyeceklerle beslenen dişiler yaklaşık 5 gram yağlanırken, yağlı beslenmeyle birlikte antibiyotik alanlar 10 gram yağlanmıştı. Vücut yağları iki kat fazlaydı. Toplam vücut ağırlıklarının 20-30 gram olduğunu düşünürsek, bu çok büyük bir miktar.

O halde antibiyotiklerin etkisi vardı, yüksek yağlı beslenmenin etkisi vardı ama ikisinin bir arada olması üst üste eklenmelerinin

ötesinde bir etki yapıyordu; sinerjiktiler. Dişi fareler için antibiyotik maruziyeti, beslenmelerindeki o fazladan kalorilerin daha çoğunu yağa dönüştürme düğmesiydi; erkekler ise hem kas hem de yağ bakımından daha irileşmişti. Cinsiyetler arasındaki bu farkın nedenini henüz bilmiyoruz. Ancak gözlemler, modern çağdaki yüksek kalorili beslenmenin tek başına obezite salgınını açıklamada yetersiz olduğu ve antibiyotiklerin katkısının olabileceği fikriyle uyumlu.

Laurie'nin tez komitesinin bize önerdiği basit bir soru daha sorduk. Bu noktaya kadar, hayvanlara tüm yaşamları boyunca STAT uyguluyorduk. Acaba birkaç haftalık bir antibiyotik müdahalesi kilo alımlarının sürmesi için yeterli olur muydu? Bu, çocuklarımızın geleceği için önemli bir soruydu. Eğer kilo alımı sadece uzun süreli antibiyotik tedavisinden sonra oluyorsa, o zaman belki de çocuklarımızla ilgisi yoktu. Çok azı ömür boyu antibiyotik alıyor ne de olsa. Ama eğer kısa süreli antibiyotik maruziyeti söz konusu soruna yol açıyorsa, mevcut obezite salgınını açıklamanın bir yolu olabilirdi. Çocukların çoğu, kulak ve solunum enfeksiyonları için nispeten kısa süreli antibiyotik maruziyetleri yaşıyor; özellikle de yaşamlarının erken dönemlerinde.

Mart 2011'de Laurie, SüreSTAT deneylerine başladı. Deneye bu ad verildi çünkü kısa süreli antibiyotik maruziyeti sonucu oluşan etkinin, uzun süreli olup olmayacağını sınıyorduk. Fareler dört gruba ayrıldı: Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu; sadece 4 hafta STAT verilip sonrasında verilmeyenler; sadece 8 hafta STAT verilip sonrasında verilmeyenler; deney süresince STAT verilenler. Tüm farelere, olası farklılıkları ortaya çıkarmak için altıncı haftadan itibaren yüksek yağlı beslenme uygulandı. YağSTAT çalışmamızın sonuçları nedeniyle Laurie dişilere odaklandı.

Deney boyunca sürekli antibiyotik alan fareler, aynen beklendiği gibi kontrol grubuna kıyasla kilo aldı. Fakat antibiyotiği 4 haftalığına ve 8 haftalığına almanın etkileri de, 28 hafta almanınkiyle aynıydı. Antibiyotik almayan kontrol grubuna kıyasla, penisilin alan fareler toplam ağırlık olarak %10-15 fazla çıkmış ve %30-60 fazla yağ biriktirmişti. Başka bir deyişle, STAT'a yaşamın erken dönemlerinde maruz kalmak ömür boyu etki için yeterliydi; farelerin geli-

şimi değişmişti. SüreSTAT deneyinin sonuçları, YağSTAT deneyinin sonuçlarına özdeş değildi ama deneysel koşullar da özdeş değildi. Yani deneyler doğrudan karşılaştırılabilir değildi. Her deneyin kendi içinde alakalı karşılaştırmalar yapıldı. Bilimde önemli bir meseledir bu; araştırmacılar bir deneydeki etkileri başka bir deneydekilerle karşılaştırırlarsa hataya düşerler çünkü koşullar çoğu zaman ölçülmemiş şekillerde değişir. Ama bizim için trendler tamamen aynıydı: Yaşamın erken döneminde düşük dozda antibiyotik tedavisi almak bu farelerde gelişimi kalıcı olarak değiştirmişti.

Ardından mikrobiyomun kendisini incelemeye karar verdik. Laurie her fareden, genelde her gün, minik dışkı peletlerini aksatmadan topluyordu. Beyaz kutucuklarda binlerce küçük plastik test tüpü vardı; her tüpte bir pelet, her kutucukta yüz tüp. Yaklaşık 18 bin pelet yarım kilo ediyordu. Taşıdıkları sırlar nedeniyle, ağırlıklarınca altından daha değerliydiler.

Laurie yüzlerce örneği dizileyerek DNA bileşimlerini belirledi ve mikrop topluluklarının yapısı hakkında bilgi edindi (yine öğretmenlerin oranını polis memurlarınınkiyle karşılaştırarak diyebiliz ama bu kez çok daha ayrıntılı biçimde; vergi avukatları, taksi şoförleri, tahnitçiler dahil).

Önce, penisilin verilmekte olan, memeden yeni kesilmiş üç haftalık farelerden alınan örneklere bakan Laurie, onları ilacı almayan kontrol grubu farelerinden alınan örneklerle karşılaştırdı. İki gruptaki mikrop topluluklarının yapıları kısmen örtüşse de, açıkça farklıydılar. Bu tam olarak beklediğimiz gibiydi: Antibiyotikler bağırsak kanalındaki mikrop topluluğunun yapısını etkiler.

Ardından çalışmanın 8. haftasında toplanan peletlere baktık. Temelde üç grup fare vardı: kontrol grubu (antibiyotik verilmeyenler), hâlâ antibiyotik alan fare grubu, ilk dört hafta antibiyotik alan ama son dört hafta antibiyotiksiz sade su içenler. Beklendiği gibi, sürekli antibiyotik alanlar ile kontrol grubundakilerin mikrop topluluğu yapıları 3. haftadakinden daha da farklılaşmıştı. Antibiyotikler işe yarıyordu. Ancak antibiyotik almayı bırakan farelerin mikrop topluluğu yapıları artık tıpkı kontrol grubununkine benziyordu; neredeyse örtüşüyorlardı. Bu durum, dört hafta antibiyotik almanın mikrop

topluluklarının yapısı üzerindeki başlıca etkilerinin geçici olduğu anlamına geliyordu. Bu çok açıktı. Yine de, hatırlayın, bu fareler de diğerleri kadar şişmanlamıştı. Bu da gösteriyor ki, yaşamın başlarında antibiyotiklere kısa süreli bir maruziyet, yerleşik mikropların o erken dönemde sarsıntı geçirmesine neden oluyor ve ömür boyu süren bir etkiye yol açabiliyor. Sarsıntı sürmese de etkisi sürüyor.

Önemli bir bulgu bu ve bence çocuklarımızın başına gelenler için bir model teşkil ediyor. Bu kritik erken dönemde farelerin mikroplarını rahatsız etmek, gelişimlerinin seyrini değiştirmek için yeterli oluyor. Bu deney antibiyotiklerin gelişimi değiştirme potansiyeli olduğunu bana kanıtladı. Tabii ki gelişim çok boyutludur: Farelerde incelediğimiz gibi metaboliktir ama aynı zamanda immünolojik ve bilişseldir. Bebeklerin büyüme sürecinde, uyku ve rüya esnasında, sonraki gelişimlerinin bağlamı kadim mikroplarla ortaklık içinde şekillenir. O kritik dönemdeki geçici sarsılmalar bile büyük bir fark yaratabilir.[6]

Ama bizler biliminsanıyız ve hikâyenin devamını getirmeyi, ayrıntıları öğrenmeyi, mekanizmaları bulmayı sürdürmemiz gerek. Görünüşte basit olan şu soruyu yanıtlamalıyız: Nasıl işliyor? Antibiyotik maruziyetini bu kadar önemli kılan ne? Sadece mikroplar üzerindeki etkileri yüzünden mi, yoksa mikroplar üzerindeki etkilerden bağımsız olarak, penisilin farenin dokularıyla doğrudan etkileşime girip vücut üzerinde başka etkiler yaptığı için mi? Önceki birçok deneyde olduğu gibi (Jeff Gordon tarafından gerçekleştirilenler de dahil), fareler arasında mikrop aktarımı yaparak bu soruyu cevaplamaya çalıştık.

Önceki sorumuzu hatırlayın: Kilo alımı antibiyotiklerin doğrudan bir etkisi miydi, yoksa antibiyotiklerin yerleşik mikropları etkileyişinin bir sonucu muydu? Mikroplardan ötürü olduğunu varsaydık ama varsayım kanıt değildir. Durumu anlamak için STAT veya kontrol grubu mikroplarını nötr bir duruma aktarmamız ve ardından alıcılarda farklılık olup olmadığını gözlemlememiz gerekiyordu. Jeff gibi biz de söz konusu etkileri mikropsuz farelerde incelemeyi seçtik.

15 adet dişi mikropsuz fare satın aldık. Ağustos 2011'in sonla-

rında, üç plastik balon içinde geldiler. Her balonda beş fare vardı; üç haftalıklardı ve memeden yeni kesilmişlerdi. Şirket bize onları balonun içinde 72 saate kadar tutabileceğimizi söylemişti; deneyimize başlamak için yeterli bir süreydi bu. Bu deneye TransSTAT adını verdik çünkü STAT'tan etkilenen mikrobiyotayı alıcı farelere aktarıyorduk.

Laurie SüreSTAT deneyimizden 18 haftalık 6 fare seçti, bunların üçü kontrol grubuydu, üçü sürekli antibiyotik almıştı. Bu farelerden körbağırsak içeriği topladı ve kontrollerden topladıkları ile STAT farelerinden topladıklarını iki gruba ayırdı. Mikropların bazıları oksijene karşı çok duyarlıydı ve havaya kısa süre maruz kalsalar bile ölüyorlardı; Laurie bakteriyoloji alanındaki kapsamlı geçmişine dayanarak, o tür mikropların sağ kalması için özel adımlar uyguladı. Sonra körbağırsak maddesini 15 mikropsuz farenin her birinin midesine gönderdi. 7 tanesi kontrollerden toplanmış körbağırsak içeriği aldı; 8 tanesi de STAT farelerinden toplanmış körbağırsak içeriği aldı. Körbağırsak içeriğinin mideye girmesi pek iştah açıcı görünmüyor, ama fareler koprofajiktir, yani hem kendi dışkılarını hem de birlikte barındıkları farelerin dışkılarını hep yerler.

Artık fareler mikropsuz değildi. "Geleneksel" hale getirilmişlerdi ve yaşamlarının bir sonraki evresine kendi yerleşik mikroplarıyla başlayabilirlerdi. Sık sık dışkı örnekleri alarak ve her fareye dört kez DEXA taraması dahil olmak üzere ölçümler yaparak, beş hafta boyunca onları izledik. Farelerin hiçbiri herhangi bir antibiyotik almadı. Hepsi aynı şekilde yetiştirildi, yalnızca aldıkları mikroplarda farklılık vardı.

Beklendiği gibi, tüm fareler hâlâ büyümekte olduklarından kilo aldılar. Bununla birlikte, STAT mikropları verilen fareler, kontrol mikropları alan farelere göre daha fazla kilo aldı ve daha fazla yağlandı. Etkiler küçük de değildi. STAT alıcıları kontrol alıcılarına göre yaklaşık %10 fazla kilo almış ve yaklaşık %40 fazla yağlanmıştı.

Bu deneyle Laurie, STAT uygulamasının gelişimde yol açtığı değişimlerin yalnızca farklılaşmış mikroplar tarafından aktarılabileceğini kanıtladı.

❖

Tedavi dozundan düşük dozda antibiyotik uygulaması bize çiftlikte neler olduğunu gösterdi. Ama ben daha çok insan yavrularıyla ilgileniyorum. Çocuklar antibiyotik aldığında dozaj nadiren sürekli olur. Aksine, daha önce değinildiği gibi, soruna (kulak enfeksiyonu, bronşit, boğaz ağrısı) ve doktora bağlı olarak genellikle beş ila on günlük kısa kürler alırlar.

Kısa süreli antibiyotik alımlarının, kilo alımını ve yağlanmayı etkileyip etkilemediğini görmek istiyordum. Böylece aralıklı antibiyotik tedavisi (AAT) dediğimiz yeni model ortaya çıktı. Farelere düşük dozlar yerine, çocuklara verildiği şekilde antibiyotik verildi; farklı zamanlarda, sadece birkaç günlüğüne, tam tedavi dozu.

Antibiyotik olarak amoksisilin ile tilosini seçtik; ikisi birlikte ABD'li çocuklar için reçete edilen tüm antibiyotiklerin %80'inden fazlasını oluşturuyor.[7] Daha sonra dört grup fare seçtik: antibiyotik almayan kontrol grubu; üç ayrı zamanda amoksisilin verilen grup; üç ayrı zamanda tilosin verilen grup; üç ayrı zamanın ilkinde tilosin, ikincisinde amoksisilin, üçüncüsünde tilosin –birbirine eklenen bir etki olabileceği düşünülerek– verilen grup.

İlaçları yavru farelere olabildiğince erken vermek için, Yael beslediği yetişkin dişilerin su kabına doğumdan 10 gün sonra antibiyotik koydu (kontrol grubuna koymadı). İlaçların annelerin kan dolaşımına karışıp sütlerine geçeceğini ve böylece yavrularındaki mikropları etkileyeceğini tahmin ediyorduk; bu varsayımın doğru olduğu ortaya çıktı.

İlk AAT maruziyeti, yavrular 10 ila 14 günlükken oldu. 28 günlükken yani emmeyi bırakıp kendileri beslenirken ve sonra da 37 günlükken üçer gün boyunca içme sularına antibiyotik katıldı. 41. günde tüm fareleri yüksek yağlı beslenmeye geçirdik; böylece antibiyotiklerin neden olduğu farkları artırabildik. İncelediğimiz tüm fareler dişiydi, çünkü üreme erkeklerden daha düzenli bir grupla sonuçlanmıştı.

28. günde tüm AAT fareleri kontrol grubundan önemli ölçüde da-

ha hızlı büyüyordu. Yaşamlarının sonraki 150 gününde yağ, kemik ve kas üzerine analizler yaptık, yani farelerin orta yaş ve yaşlılık başlangıcına kadar. AAT farelerinde kontrol grubundan daha fazla kas kütlesi vardı; yağ kütlelerindeyse fazla bir fark yoktu. Kemik farklı bir konuydu. Amoksisilin alan AAT farelerinde deney süresince kemik alanı ve mineral içeriği daha fazlaydı. Belki de etki kalıcıydı çünkü ilaçları çok erken dönemde almışlardı. Amoksisilin de çocuklukta en sık reçete edilen ilaç olduğu için, son zamanlarda insan boyundaki artışı en çok destekleyen ilacın bu olup olmadığını merak ediyorum.[8]

Yael farelerden 3000'den fazla dışkı peleti toplamıştı ve her örneğin hangi fareden, hangi gün geldiğini ve hayvanın hangi tedaviyi aldığını biliyordu. Washington Üniversitesi'nin St. Louis Yerleşkesi'ndeki meslektaşlarımızın yardımıyla, içerdikleri DNA'lara yakından baktık.[9] Tedavilerimizin her hayvanın bağırsağındaki mikrop çeşitliliğini nasıl etkilediğini bilmek istiyorduk.

Annelerin dışkı peletlerinde ortalama 800 tür bakteri olduğunu bulduk. İlk kürden sonra, kontrol grubundaki yavrular anneler gibiydi. Amoksisilin grubundakilerde yaklaşık 700 tür vardı. Ancak tilosin grubu ve karışık antibiyotik alan farelerde sadece 200 tür vardı. Başka bir deyişle, bir kür antibiyotik, dışkılarındaki normal bakterilerin yaklaşık üçte ikisinin baskılanmasına veya yok olmasına neden olmuştu. Amoksisilin ile de benzer bir etki görmüştük ama çok daha hafifti.

Üç kür bittikten sonra, bakteri türlerinin zenginliğinin ve biyolojik çeşitliliğinin geri dönüp dönmeyeceğini merak ettik. Nispeten hafif bir ilaç olan amoksisilin için büyük ölçüde öyle oldu. Ancak tilosin verilen farelerde çeşitlilik, son antibiyotik dozundan aylar sonra bile asla normale dönmedi. Tilosin, yavrulara anneleri tarafından aktarılan organizmaların bir kısmını kalıcı olarak bastırmış ya da yok etmişti.[10]

Mikrop popülasyonlarının dağılımının ne kadar eşit olduğunu gösteren değeri de ölçtük. Bu değerin yüksek olması, çoğu türün kabaca eşit sayılarda bulunduğu anlamına gelir. Değer düşükse, yalnızca bir veya birkaç tür baskındır. Bir insan toplumunda, birçok

farklı mesleğin iyi bir şekilde temsil edildiği barış zamanıyla, asker sayısında büyük bir artışın ve diğer tüm meslek gruplarında buna karşılık gelen düşüşlerin olduğu savaş zamanını karşılaştırabiliriz. Savaşta toplumun meslek yapısı belirgin bir şekilde değişir. Tilosin tedavisinin sonucunda, savaş zamanındaki gibi eşitlik düşüktü. Aralıklı antibiyotik tedavisi, tam da fareler gelişirken yani yaşamın erken dönemlerinde, mikrop topluluğunun yapısında kalıcı değişikliklere neden oluyordu.

❖

Sonuç olarak STAT ve AAT deneylerimiz, erken dönemde alınan antibiyotiklerin, yerleşik mikroplar üzerindeki etkileri yoluyla farelerin gelişimini değiştirdiğine ilişkin güçlü bir hikâye ortaya koydu. Ancak fareler insan değildir. Küçük çocuklarda obezite ile antibiyotik kullanımı arasında bağlantı kurmaya çalışan birinin olup olmadığını öğrenmek istedik. Çocukluk obezitesi üzerine yayımlanmış çalışmaların –doğum ağırlığı, TV izleyerek geçirilen süre, egzersiz miktarı ve beslenmenin her yönüne ilişkin kesin detaylara odaklanan araştırmaların– bolluğuna ve şu anda devam etmekte olan bazı kapsamlı çalışmalara rağmen, bildiğimiz kadarıyla hiç kimse antibiyotikleri konu almamıştı.[11]

Daha sonra meslektaşlarım Dr. Leo Trasande ve Dr. Jan Blustein, Britanya'daki Avon Boylamsal Ebeveyn ve Çocuk Araştırması'ndan haberdar oldu.[12] 1991'den başlayarak, Avon Sağlık Bölgesi'ndeki 14 bin 500'den fazla gebe bu araştırmaya katılmıştı. Doğan çocuklar araştırmaya kaydedilmiş ve sonraki 15 yıl boyunca incelenmişti. Biz özellikle aşırı kilolu veya obez olmuş çocuklarla ilgileniyorduk.

Şansımıza, her ebeveynin periyodik olarak doldurduğu ankette tam da bize gereken bir soru vardı. Çocukların maruz kaldıkları ilaçlarla ilgili yapılan bir ankette, "Çocuğunuz geçen dönemde antibiyotik kullandı mı?" diye sormuşlardı. Bu soru çocukların 6 aylık, 15 aylık ve 24 aylık olduğu zamanlarda sorulmuştu.

Neredeyse üçte biri yaşamın ilk altı ayında antibiyotik almıştı.

İki yaşlarına geldiklerinde dörtte üçü tedavi almış durumdaydı. Antibiyotikler bir fark yaratmış mıydı? Hesaplamalar karmaşıktı ve Leo gibi mükemmel bir istatistikçi sayesinde bunlar anlam kazandı. Leo'nun, bebeğin ilk ağırlığı ve annenin ağırlığı, bebeğin anne sütüyle mi yoksa biberonla mı beslendiği, ne kadar süreyle emdiği gibi etkenleri kontrol ederken, antibiyotiklerin etkilerini incelemesi gerekiyordu.

Sonuç: Yaşamlarının ilk altı ayında antibiyotik alan çocuklar daha şişman hale gelmişti. Şaşırmamıştık; çiftlik hayvanları söz konusu olduğunda, antibiyotiğe ne kadar erken başlanırsa etki o kadar güçlü oluyordu. Laurie farelerde yaşamın erken dönemlerindeki dozların daha önemli olduğunu ve eğer insan yavrularının gelişimi için hangi dönemin en önemli olacağını tahmin etmemiz gerekirse, bunun yaşamın ilk ayları olacağını göstermişti.

Yani çiftlikte, fare deneylerimizde ve çocuklar üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, yaşamın erken dönemlerinde antibiyotiklere maruz kalmanın gelişimi değiştirebileceğine ilişkin tutarlı kanıtlar vardı; daha iri olmaya ve daha fazla yağlanmaya yol açıyordu. Farelerde daha fazla varyasyonu sınıyoruz, ancak olay örgüsü ve karakterlerle ilgili daha fazla ayrıntıyı öğrenmeye başladıkça hikâye gerçeklerle örtüşmeyi sürdürüyor.



İlk epidemiyolojik çalışmanın ardından, Jan ve Leo doğum yapma yöntemlerine bakmak için Avon araştırmasını kullandılar. Paralel istatistiksel analizler kullanarak, sezaryen doğumların da obeziteyle daha fazla ilişkili olduğunu buldular. Bu, 2011 ile 2013 arasında yayımlanan ve ABD, Kanada, Brezilya ve İngiltere'de yaşayan çocuklarla ilgili olarak aynı soruyu inceleyen birkaç çalışmadan biriydi. Çalışmalar arasında tasarım ve bulgular açısından farklar vardı; örneğin biz, etkinin neredeyse tamamının anne zaten fazla kilolu olduğunda ortaya çıktığını bulmuştuk. Çalışılan her popülasyonda sezaryen daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmişti ancak başka (karışıklığa neden olan) etkenler de riske katkıda bulunabilir.[13] O zamana

kadar hiç kimse sezaryenle çocukluk obezitesi arasında bağlantı kurmamıştı. Belki de ileride bir kadının sezaryen ameliyatına girmeden önce imzaladığı bilgilendirilmiş onam formu şunları içerecek: "Bu prosedürün risklerinden biri, bebeğinizde obezite, çölyak hastalığı, astım ve alerji oluşma ihtimalinin artmasıdır."

Diğer rahatsızlıkları da burada listeledim çünkü sezaryenle çağımızın bu diğer salgınları arasında da ilişki olduğunu gösteren ikna edici çalışmalar var.[14] Artık tıbbi müdahalelerin gelişimi nasıl etkilediğini ve bu hastalıklara yol açabileceğini bildiğimize göre, belki onları önlemenin ve tedavi etmenin yollarını bulabiliriz. Ama önce onları daha yakından inceleyelim.

14

Çağımızın Salgınlarına Bir Bakış Daha

1974'TE KATHY 13 YAŞINDAYKEN, yaz kampına gitmeden önce rutin bir muayeneden geçmesi gerekiyordu. Ailesini iyi tanıyordum. O kadar enerji doluydu ki olacakları kimse beklemezdi. Doktor Kathy'nin idrarında şeker olduğunu bildirmek için annesini arayıp, "Diyabeti var," demişti. "Hafif görünüyor ama onu çok dikkatli izlemen gerekecek." Kathy'nin büyükbabası kırklı yaşlarında diyabet olup ellili yaşlarının başında vefat etmişti. Yine de bu bir şoktu.

Kathy ilk başta şanslıydı. Diyabet teşhisi konan birçok çocuk ağır hasta olur. Hızla kilo verirler, yataklarını ıslatırlar, sürekli su içme istekleri olur ve kendilerini aşırı bitkin hissederler. Ama Kathy' de öyle belirtiler yoktu. Atletik, sağlıklı, ince telli kahverengi saçları ve kahverengi gözleri olan ve gözlük takan olabildiğince normal bir kızdı. O ilk yıl beslenmesine dikkat ederek diyabetini kontrol etmeyi başardı. Ama ergenlik çağında olduğundan, kendisine birdenbire getirilen kısıtlamalar zamanla Kathy'nin zoruna gitmeye başladı. Okuldan sonra isyan edip arkadaşlarıyla dondurma yiyor ve diyabet hemşiresinin talimatlarını kasten görmezden geliyordu.

Bir yıl sonra Kathy'nin kan şekeri tehlikeli düzeylere yükseldi ve her gün insülin iğnesi olmak zorunda kaldı. O dönemde, hastalığına karşı ömür boyu sürecek bir öfke oluştu içinde. İstediğini yiyememesi adil değildi. Hayatı farklı yaşamak zorunda olması haksızlıktı. Hastalığını "sıkı kontrol" altında tutma uyarıları boşa çıktı. Kısa süre sonra, Kathy'nin artık günde iki kez insülin alması gere-

kiyordu. Birkaç kez kan şekeri çok düştüğünde hastaneye kaldırılması gerekmişti.

İnişlere ve çıkışlara rağmen, Kathy muazzam bir cesaret, kararlılık ve cömert bir ruhla hayatını dolu dolu yaşadı. Üniversiteden mezun oldu, sosyal hizmet görevlisi olarak çalışmaya başladı, evlendi ve 25 yaşındayken bir kızı oldu. Diyabet gebeliğini zorlaştırmıştı. İnsülin pompası kullanmayı denedi ama bu ona pek iyi gelmedi ve bir daha hiç denemedi. Doğum yaptıktan sonra şeker düzeyleri bir süreliğine gerilemişti ama sonunda kan şekerini kontrol etmeye yönelik inişli çıkışlı mücadele yeniden başladı. Kathy ara sıra yasak yiyecekleri yemeye devam etti. Egzersiz yapmadı. İnsülin düzeyini sabit tutmadı.

Yıllar geçtikçe diyabet bunun bedelini ödetti. Kathy'nin ayaklarında his kaybı oldu ve ellerindeki tendonlar kasılarak parmaklarını bükmeye başladı. 35 yaşındayken, dokuz yaşındaki kızı da diyabetik oldu ve insülin iğnelerine başlandı. Doktorlar durumu genetik yatkınlığa bağladı ve bu da Kathy'nin korkunç bir suçluluk hissine kapılmasına yol açtı.

Ama Kathy direndi. Kırklı yaşlarındayken, kendi ayakları üzerinde duran bir kadındı. Boşandı, yeniden evlendi, bir oğlanı evlat edindi ve yaşamını kendi kurallarına göre yaşadı, hastalığın kurallarına göre değil. Fakat o arada böbrekleri iflas etmeye başladı. Böbrek nakli listesine alındı. 46 yaşındayken kalp krizi geçirdi. Diyabeti kontrol edilmesi daha zor bir hal aldı, kan şekerinin düşmesinden ötürü sık sık hipoglisemi atağı geçiriyordu. Çok zayıfladı. 2011'de bir gün Kathy zihninin bulandığını hissetti. Hemen ardından da komaya girdi ve bir hafta sonra vefat etti. Ellinci doğum gününü göremedi.

Tip 1 yani çocukluk diyabeti otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalıklarda T hücreleri (antijen adı verilen yabancı proteinleri tanıyan bağışıklık hücreleri) vücudun kendi proteinlerini düşman beller. Tip 1 diyabette T hücreleri pankreasa saldırır ve insülin yapan adacık hücrelerini yok eder. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir, ancak en yaygın olarak bebeklikten otuzlu yaşların sonlarına kadar tanı konuyor. (Buna karşın, yetişkin başlangıçlı yani Tip 2 diyabet,

vücut hücrelerinin insüline uygun şekilde yanıt veremediği bir insülin direnci durumudur. Obeziteyle bağlantılıdır ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkma eğilimindedir.)

İnsülin kanda dolaşan başlıca şeker biçimi olan glikozun vücuttaki hücrelere girip onları beslemesini sağlayan anahtardır. Kathy'nin adacık hücreleri yok olunca insülin üretimi durmuştu. İnsülin olmadan, dolaşımdaki kanı glikozla dolu olmasına rağmen dokuları açlık çekiyordu. Şeker hücrelerine giremiyordu. Böbrekleri fazla şekeri filtreleyemediği için, şeker idrarla vücuttan o kadar sık atılıyordu ki susuz kalıyordu. Esasında, vücudunun ememediği kalorileri idrarla atıyordu.

Kathy insülin iğnesine başladığında, kan şekerini daha normal bir aralıkta tutmayı başarabilmişti. Ancak tehlike sürekli pusudaydı. Çok fazla insülin alırsa kan şekeri tehlikeli bir şekilde düşebiliyordu. Titreyebiliyor, terleyebiliyor ve hatta bayılabiliyordu. Kan şekeri uzun vadede çok yüksek kaldığında ise kalbi, kan damarları, sinirleri, derisi ve böbrekleri hasar alıyordu.

Diyabetin korkunç bir hastalık olduğuna sizi ikna etmek için anlatmıyorum bu hikâyeyi (gerçi hakikaten öyledir). Amacım daha ziyade diyabetin aniden salgın boyutlarına çıkması konusunda uyarıda bulunmak. Bugün gelişmiş dünyanın her yanında Tip 1 diyabet oranı, her 20 yılda iki katına çıkıyor; üstelik çocuklar daha küçük yaşlarda hastalığa yakalanıyor. Kathy'ye tanı konduğunda, ortalama başlangıç yaşı yaklaşık dokuzdu. Dokuz yaşına geldiğinde, hastanın pankreasındaki insülin üreten hücrelerin hepsinin çoktan yok olduğu yani sürecin aslında yıllar önce başladığı anlamına geliyor bu. Ama şimdi, ortalama başlangıç yaşı altı civarında ve bazı çocuklarda hastalık sadece iki ya da üç yaşındayken başlıyor. Demek ki bazı çocuklarda, adacık hücreleri ikinci doğum günlerinden önce kayboluyor.[1]

Neden böyle bir artış olduğuna ilişkin elbette birçok hipotez var. Birkaç genin çocukları hastalığa yatkın hale getirdiği biliniyor. Bu genler Kathy'nin büyükbabasında olup kalıtım yoluyla aktarılmış olabilir (bazen tüm bir kuşak es geçilir). Fakat son zamanlarda yapılan araştırmalar hastalığı tetikleyebilecek çevresel etkenlere odak-

lanıyor. Bunların arasında eski dostumuz hijyen hipotezi, virüsler, D vitamini eksikliği ve inek sütü içmenin sonucu olan antikorları sayabiliriz.

Literatürü incelerken hastalık riski için başka belirteçler buldum. Sezaryenle doğan bebeklerde, uzun boylu oğlanlarda ve yaşamın ilk yılında daha hızlı kilo alan bebeklerde çocukluk diyabeti çıkma olasılığı daha yüksek oluyor.[2] Buna katkı yapan etkenlerden birinin de yaşamın çok erken dönemlerinde yerleşik mikropların düzeninin bozulması olabileceğini aklıma getirdi bu gözlemler.

Mart 2011'de, İnsan Mikrobiyomu Projesi'nin bir toplantısında Jessica Dunne ile tanışmıştım. Çocukluk Diyabeti Araştırma Derneği'nde kendini işine adamış bir program yetkilisi olarak, beni kurumun New York'taki merkezinde bir konuşma yapmaya davet etti. Antibiyotikler ve obezite konusundaki çalışmalarımız hakkında konuşurken beni duymuş ve diyabet hakkındaki düşüncelerimizi merak etmişti.

Şanslıydım çünkü o sıralar Alexandra Livanos'la çalışmaya başlamış durumdaydım; New York Üniversitesi'nde tıp öğrencisi olan Alexandra (kısaca Ali) pankreas iltihabının mikrobiyomu nasıl etkilediğiyle ilgileniyordu. Ali'ye projesinin odak noktasını değiştirmesini, genel olarak pankreas yerine özel olarak Tip 1 diyabete yönelmesini önerdim. Hedef açısından çok büyük bir değişiklik değildi bu –hâlâ pankreas hasarını inceliyorduk– ama ne aradığımız ve ona nasıl yaklaşacağımız açısından büyük bir değişiklikti.

Temmuz itibariyle, Ali insanlardaki Tip 1 diyabeti çok andıran bir hastalığa aniden yakalanan bir fare suşunda (obez olmayan diyabetik farelerde) yaşamın başlarında antibiyotik almanın etkilerini incelemeye başladı. Aklımızda bir hipotez vardı. Çalışmalar bazı tedavilerin diyabeti geciktirebileceğini gösteriyordu. Peki acaba herhangi bir şey diyabeti hızlandırabilir miydi?[3] Bizim düşüncemiz, antibiyotiklerin hastalığın başlangıcını ve şiddetini hızlandıracağı şeklindeydi.

Bu arada, diyabet vakfından fon almak için başvuru yaparken, tedavi dozunun altında sürekli antibiyotik uygulanan (STAT) diyabetik fareler ile tedavi dozunda antibiyotiği aralıklı olarak alan

(AAT) diyabetik fareleri inceleyeceğimizi belirttim. Neyse ki finanse edildik ama talep ettiğimiz desteğin sadece yarısını aldık. Fonları sınırlı olan vakıf, obezite hakkındaki ilk verilerimiz daha umut verici göründüğü için AAT yerine STAT'a odaklanmamız gerektiğini söyledi. İyi ki kenara ayırdığım bir miktar araştırma parası vardı; böylece her ikisini de deneylere dahil edebildik.[4]

Ben bunu yazarken çalışma devam ediyor ama Ali, elde ettiği ilk sonuçlardan bazılarını bilimsel toplantılarda sundu bile. Bu sonuçlar AAT sonrasında hastalığın seyrinin hızlandığını gösteriyor, fakat bu etki şimdiye dek sadece erkeklerde görüldü. Diyabet ortaya çıkmadan önce bile, antibiyotiğe maruz kalan farelerde pankreas berbat görünüyordu; kızgın bağışıklık hücreleri ve iltihabi hücreler, insülin üreten adacıkları parçalıyordu. Ali ayrıca yine diyabet başlangıcından önce, ilaçların bağırsaktaki bağışıklık hücrelerini değiştirdiğini buldu. Bağırsaktaki anormal bir etkileşimin, pankreastaki yıkımın öncülü olduğunu kanıtlıyor bu. Kısa süre önce Ali şunu da ortaya koydu: Fareler diyabet olmadan epey önce, AAT yerleşik mikropların bileşimini önemli ölçüde değiştirmişti ve bazı organizmalarda koruyucu olma potansiyeli var gibi görünüyordu. İlginç bir şekilde, bütün AAT etkileri STAT'tan daha güçlüydü. Yani her ikisini de araştırmaya dahil etmekle doğru bir karar vermiştik.

Bu durumda, erken dönemde antibiyotiğe maruz kalmanın nedensel rol oynayabildiği bir diğer hastalık da diyabetti; en azından hastalığı hızlandırma bakımından. Yineleyeyim, fareler insan değildir. Ama bu ilk bulgular, yaşamın başlarında yani bağışıklık sisteminin oluşumu sırasında mikrobiyotayı sarsmanın riskli olduğu şeklindeki düşüncemizle tutarlılık gösteriyor. İşin içindeki hastalık mekanizmalarını daha iyi anlamak için yaptığımız devam deneylerini sürdürüyoruz. Ayrıca araştırmalarımızı genişletmek için Massachusetts, Florida, Kuzey Carolina ve İsveç'ten araştırmacılarla birlikte çalışıyoruz. Şu anda, farelerde –en azından erkeklerde– erken dönem antibiyotik maruziyetinin Tip 1 diyabet olma riskini artırdığına ve kötüleştirdiğine ilişkin kanıt elde etmiş durumdayız. Tıpkı hipotezimizdeki gibi, hem etkilenen birey sayısı bakımından hem de başlama yaşı bakımından durumu kötüleştiriyor.

❖

Kızım Genia 1983'te doğdu ve birçok çocuk gibi bir sürü kulak enfeksiyonu geçirdi. O günlerde çocuk doktorları enfeksiyon tedavisi için çocuğun kulağına tüp koymayı tavsiye ediyordu sıklıkla. Fakat ben bir doktor olarak bu fikri beğenmemiştim çünkü kulak zarına kalıcı hasar verebilirdi. Doktoru kabul etti ve böylece Genia 6 ya da 7 yaşına gelene kadar, günler ya da haftalar süren birçok antibiyotik kürü aldı. Çoğunlukla amoksisilin verildi: aşırı tatlı bir kokusu ve tadı olan şu pembe sıvı. Kızımla benzer durumda olan başkaları da var.

Genia büyürken hafif astım ve bazı gıda alerjileri ortaya çıktı; aralarında mango kabuğuna karşı oluşan şiddetli tepki de vardı. Ama sonuçta, hafif olan astımını aşmış gibi görünüyordu ve mangodan da uzak durursa problem çıkmıyordu.

O zamandan beri Genia, rahmetli annemin deyimiyle müthiş bir hayırsever oldu. Ergenlik yıllarından itibaren Latin Amerika'ya gidiyor; orada çalışıyor, araştırıyor, dezavantajlı insanlara yardım ediyor ve bu arada gezip keşfediyor. Yolculuk biçimini, kaldığı yerleri ve yiyip içtiklerini düşünürsek, şaşırtıcı olmayan bir şekilde birçok kez ishal olmuş; doktorlar ve gezginler buna "turist ishali" veya "Montezuma'nın öcü" adını veriyor. Bazen bu hastalığın birkaç hafta sürdüğü olmuş. Birkaç kez de Giardia denen bir protozanın neden olduğu, gerçekten rahatsız edici bir bağırsak enfeksiyonu geçirmiş. Böyle enfeksiyonlar genellikle metronidazol antibiyotiğiyle (Flagyl olarak da satılıyor) tedavi edilir. Bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde sıkça kullanılan metronidazol, Giardia'yı hedef almasının yanı sıra bağırsaktaki yerleşik bakteriler üzerinde de geniş çaplı etki yapar. Genia 2008 ve 2009'da dört kür metronidazol almış ama buna rağmen karın ağrısı daha da sıklaşmıştı.

2009'da Ekvador'da çalıştıktan ve bir kür daha metronidazol aldıktan sonra, Genia'da şiddetli karın ağrısı ve aralıksız ishal başlamıştı. Semptomlar aylarca sürmüştü. Kan testlerinin sonucunda anemik olduğu ve vücudunun bazı vitaminleri pek iyi emmediği ortaya çıkmıştı. O arada, hukuk okumak için Boston'a dönmüştü. Bir

gece Genia'nın semptomları o kadar kötüymüş ki, Massachusetts Hastanesi'nin acil servisine gitmiş. Oradaki doktorlar akut apandisit olabileceğini düşünmüş ama neyse ki operasyon vakti gelmeden semptomlar iyiye gitmiş.

Genia'nın durumu beni çok endişelendiriyordu. Dünyanın her yanında, karın problemlerinde ve gezginlerin hastalıklarında uzman olan meslektaşlarım vardı. Durumunu değerlendirmeleri için gerçekten seçkin birkaç doktora başvurdum ama onlar da, ben de sorunların nedenini bulamadık. Benzer semptomlara yol açan bir bağırsak illeti olan çölyak hastalığı için kan testleri yapıldı ama değerler normaldi.

Çölyak hastalığı olan insanların ("çölyak" adı, bağırsak için kullanılan "karın boşluğu" anlamındaki Yunanca sözcükten türemiştir), buğdaydaki temel protein glutene karşı alerjisi olur. Azıcık miktarda gluten yemek bile, incebağırsağı kaplayan sağlıklı hücrelere saldıran bir bağışıklık tepkisi tetiklemeye yeter. Başka bir deyişle, bağışıklık sistemi glutene sanki besin değilmiş de, ölümcül bir işgalciymiş gibi davranır. Belirtiler arasında karın ağrısı, ishal, şişkinlik ve bitkinlik sayılabilir. Kişi aylar boyu glutenden uzak durmayı başarsa bile, yeniden gluten alır almaz belirtiler hemen ortaya çıkar.

Son birkaç onyılda çölyak hastalığı vakaları şaha kalktı; 1950'den beri dört kattan fazla arttı.[5]

2009 yılında Genia'nın bağırsağının üst kısmına endoskopi yapıldı; çölyak hastalığı için birkaç biyopsi de alındı ama testler yine normal çıktı. Bir yandan da semptomlar bir yılı aşkın süredir devam ediyordu. Genia perişandı.

Bir arkadaşım gıda alerjisi olabileceğini söyleyince, Genia Mayıs 2010'da müthiş bir alerjist olan meslektaşım Dr. Bernard "Rardi" Feigenbaum'a gitti. Genia'nın test sonuçları negatif olsa da Rardi çölyak hastalığı olabileceğini düşünüyordu. Bazen klasik semptomları olan kişilerin testi normal çıkar. Bu bana mantıklı geldi çünkü insanların çoğu zaman, herhangi bir hastalığın ders kitabı versiyonuna yakalanmadığını anlamıştım. Kendi deneyimimden biliyordum ki, hem yazdığım hem de editörlüğünü yaptığım ders kitaplarındaki bölümler, en önemli durumları kapsamaya çalışan genel ku-

ralları içeriyordu. Hastalık biçimleri ise sayısızdır ve varyasyonu anlamak iyi doktorların yapması gereken şeylerin başında gelir. (Kitaba uygun icra edilen tıbbın en büyük tehlikelerinden biridir bu: Yönergeleri takip ettiğimiz için düşünmeyi, araştırmayı, analiz etmeyi bırakırız.)

Rardi, yararı olup olmayacağını görmek için Genia'nın glutensiz beslenmeye geçmesini önerdi. O da öyle yaptı ve semptomlar neredeyse ânında yok oldu. Aylardan beri ilk kez karnı ağrımıyordu. Ne yazık ki çölyak hastalığı çeken kişiler ciddi bir sorunla karşı karşıya kalıyor: Gluten her yerde. Bir gece keskin ağrı geri gelmiş. Genia o akşam bir lokantada soya sosu yediğini hatırlamış ve soya sosunun çoğu zaman gluten içerdiğini de o zaman keşfetmiş.

Bu olaydan sonra glutenden uzak durdu ve bir ay boyunca kendini harika hissetti. Sonra bir gün eyaletlerarası otoyoldan Boston'a dönerken, bir hamburgercide durup patates kızartması almış. Yine bir saat içinde karın ağrısı öyle şiddetli vurmuş ki apandisinin patlamış olabileceğini düşünmüş. Sonradan o patates kızartmasında gluten olduğunu öğrenmiş.

Şimdilerde Genia yediklerine çok dikkat ediyor ve patates kızartması olayından bu yana neredeyse bütünüyle semptomsuz yaşıyor. Bir biliminsanı olarak, Genia'nın çölyak hastalığı olduğunu kanıtlayamam ama belirtileri kesinlikle uyumlu ve yakın zamanda yapılan yeni bir kan testi, ilk kez gluten antikoru düzeylerinin yüksek olduğunu gösterdi.

Ona çocukken verdiğimiz tüm o amoksisilin kürlerini ve ardından "Giardia" enfeksiyonları için aldığı metronidazol kürlerini düşünmeden edemiyorum. Ömrünün başında oluşan büyük çaplı mikrobiyom bozulmasının astım ve mango alerjisine yol açmış olma ihtimali geliyor aklıma. Ardından metronidazol de son darbe oldu herhalde; bağışıklık sistemine, gluten de dahil belirli alerjileri bastırma talimatı veren bazı bağırsak mikrobu popülasyonlarını yok etti.

Çalışmaları çölyak hastalığına odaklanan bir grup meslektaşım, İsveç'ten toplanan bazı verilerin analizi için kısa süre önce benden yardım istedi. Dr. Karl Marild ile Dr. Jonas Ludvigsson'ın elinde binlerce insan hakkında kayıtlar mevcuttu; aralarında çölyak hasta-

lığı tanısı konanlar, çölyak hastalığına benzer durumları olanlar (buna "neredeyse çölyak" diyeceğim, belki Genia'nın durumu gibi) ve sağlıklı kontrol grubunda olanlar vardı. Ayrıca ülke çapındaki eczane kayıtlarına da erişebiliyorlardı.

Temel bulgu şuydu: Yakın zamanda çölyak hastalığına yakalanan kişilere önceki birkaç ay içinde antibiyotik yazılma oranı, yakalanmayanlardan yaklaşık %40 daha fazlaydı.[6] Bu durum, kesinlikle çölyak hastalığı olan kişiler için de, muhtemelen çölyak hastalığı olan kişiler için de geçerliydi (%60-90 daha fazla); erkek, kadın, her yaştan insan için ve esasen tek tek incelenen her antibiyotik için geçerliydi. Daha fazla kür reçete edilenler için risk daha yüksekti. Diyabet çalışmalarında olduğu gibi, bu tür bir tutarlılık çok önemliydi; tek bir bulgudan ibaret değildi. Benim için en ilginç nokta, bağırsak bakterileri üzerinde büyük etkileri olan metronidazolün (Genia'nın kullanıp durduğu ilaç) çölyak hastalığıyla en yüksek derecede ilişkilendirilen antibiyotik olmasıydı. Metronidazol reçete edilen kişilerin çölyak hastalığına yakalanma riski, son zamanlarda hiç antibiyotik yazılmamış kişilere kıyasla iki kattan fazlaydı.

Kuşkusuz bu çalışmalar antibiyotik kullanımıyla çölyak hastalığı arasında sadece bir bağlantı olduğunu gösteriyor. Antibiyotik yazılan kişilerin ilaçlarını alıp almadıklarını bile bilmiyoruz, ama genel olarak aldıklarını varsayıyoruz, daha sonra çölyak hastalığına yakalanmış olsalar da olmasalar da. Nedenselliğin yönü denen şeyi de kanıtlayamayız. Olasılıklardan biri doğrudan nedensellik: Antibiyotiğe maruz kalmak, çölyak hastalığı eğilimini ortaya çıkarır. Diğer bir olasılık ters nedensellik: İnsanlarda zaten çölyak hastalığı vardır ve doktorlar semptomları tedavi etmek için –onlarda ne olduğunu anlamadan– antibiyotik verir. Bu noktada hangisinin doğru olduğunu ayırt edemiyoruz, ancak ilk hipotezin çalışmamızla ve Genia'nın durumuyla tutarlı olduğu açık.

Aynı uzmanlar grubu beni bir çölyak hastalığı analizine daha katılmaya davet etti; ekip lideri artık Columbia Üniversitesi'nden Dr. Ben Lebwohl idi.[7] Soru şuydu: Midede *H. pylori* olmasıyla çölyak hastalığı arasında herhangi bir ilişki var mı? Çölyak hastalığı giderek yaygınlaşırken, *H. pylori*'nin de giderek yok olduğunu biliyoruz.

Bu, koruyucu bir ilişkiye işaret ediyor olabilir miydi? *H. pylori* şayet mevcutsa, hemen her zaman çok küçükken edinilmiştir yani çölyak hastalığına yakalanmadan önce. Ayrıca *H. pylori*'nin, bağışıklık tepkilerini hafifleten ve söndüren hücreler olan T-reg hücrelerini görevlendirerek bağışıklık ve alerji yanıtlarını bastırmaya yardımcı olduğunu da biliyoruz. Öyleyse *H. pylori*'nin yok oluşu çağımızın bu salgınına da katkıda bulunuyor olabilir miydi?

Bunu öğrenmek için Teksas'taki büyük bir ulusal referans laboratuvarındaki patologlardan oluşan bir ekiple birlikte çalışan Columbia grubu, çeşitli nedenlerle üst mide-bağırsak endoskopisi yapılan 136.000'den fazla kişiyi inceledi. Patologlar rutin analizlerinin bir parçası olarak, mide biyopsilerinde *H. pylori* ve onikiparmak bağırsağında karakterize iltihap aramışlardı. Çölyak hastalığının belirtileri onikiparmak bağırsağında mikroskobik olarak saptanabildiğinden, Ben ve çalışma arkadaşları çölyak hastalığıyla midede *H. pylori* bulunması arasında bağlantı kurmanın bir yolu olduğunu fark etti. *H. pylori* taşıyan kişilerin çölyak hastalığı olma olasılığı daha mı yüksekti, daha mı düşüktü, yoksa hiçbir ilişki yok muydu?

Çalışma ABD'de yapıldığından, genel *H. pylori* oranı çok düşüktü. Bununla birlikte, çölyak hastalığı belirtisi olan hastalarda oran sadece %4,4 iken, olmayanlarda %8,8 idi. Katılımcı sayısının çokluğu nedeniyle, örneklerin geldiği 37 ayrı eyaletteki katılımcılar için de aynı ilişkinin geçerli olup olmadığını sorduk; incelenen her eyalette kesinlikle geçerliydi. Karşılıklı ilişki hem erkeklerde hem de kadınlarda ve incelenen her yaş için geçerliydi. Bu tutarlılıklar biyolojik öneme işaret ediyor.

Alerjik tepkilere karşı koruma sağlayan mikroplar kaybolmakta olduğu için çölyak hastalığının artıyor olması akla yatkın. Hem mide bakterileri (*H. pylori*) hem de bağırsak bakterileri (metronidazol ve/veya diğer antibiyotiklere karşı duyarlı olanlar) çölyak hastalığına karşı bir miktar koruma sağlayabilir. Midelerinde *H. pylori* olan insanlar çölyak hastalığına yine de yakalanabilir; sadece olasılığı daha az olabilir. Ayrıca sezaryenle doğan insanlarda da risk daha yüksek.[8] Bu bilgiyle günün birinde, bireysel olarak koruyucu organizmalar bulabilir, kaybolmalarını önleyebilir ya da çölyak hastalı-

ğını önlemek veya tedavi etmek için onları vücuda geri kazandırabiliriz.

Azalan mikrop çeşitliliği ışığında dikkate alınması gereken başka bir durum ise iltihabi bağırsak hastalığıdır (İBH); yani kronik, tekrarlayan bağırsak bozuklukları. İBH, birbirleriyle kısmen örtüşen ancak patolojileri farklı olan ülseratif kolit ile Crohn hastalığı şeklindeki iki ana tipte kendini gösterir.

Ülseratif kolit sadece kalınbağırsağı etkiler ve çoğunlukla bağırsak duvarının en yüzeysel katmanlarıyla sınırlıdır. İnsanların rektumlarından sık sık kan gelir, şiddetli ishal olurlar, kilo kaybederler ve anemik olurlar. Hastalık hayatlarını mahvedebilir. Daha da kötüsü, ne kadar uzun süre hasta kalırlarsa, kanser riskleri o kadar artar. En yakın arkadaşlarımdan biri, yaklaşık on yıl önce kolonunu aldırana kadar ülseratif kolit hastasıydı. Yapılacak en doğru şey oydu. Hastalığı kontrolden çıkmıştı ve otuz yılı aşkın süredir iltihaplı bir kolonu olduğundan, kolon kanseri riski çok yüksekti. Artık kolon yerine kolostomi adı verilen bir torbası var. Kusursuz olmasa da esprilerine yeni bir repertuvar ekledi. Ama artık hastalık nöbetleri geçirmiyor ve dağlara benden daha hızlı tırmanabiliyor.

Crohn hastalığı ise tüm mide-bağırsak kanalını etkileyebilir. Burada bölgesel iltihaplar belirir ve ortaya çıkan fibroz adlı yaralar bağırsak tıkanıklığına yol açar. Ülseratif kolit uzun süredir bilinmesine rağmen, Crohn hastalığı ilk olarak 1932'de New Yorklu bir hekim olan Dr. Burrill Crohn tarafından tanımlandı. Crohn hastalığı 20. yüzyılda yeni mi çıktı, yoksa daha önce gözden kaçmış mıydı? Bunun cevabını bilmiyoruz, ona neyin sebep olduğunu da bilmiyoruz. Ancak vakaların son yıllarda tüm gelişmiş dünyada ve hatta giderek endüstrileşen gelişmekte olan ülkelerde de arttığını biliyoruz.

Bağırsak mikroplarının İBH'de rolü olduğu açık, çünkü hastalığın neredeyse her fare modeli, kolit oluşumu için onların varlığına gerek duyuyor. Hastalıklar artıp azalıyor ve antibiyotikler insanların krizlerini atlatmalarına yardımcı oluyor. Bu bize bakterilerin öneminin birincil mi yoksa ikincil mi olduğunu söylemiyor ama belli ki bir ölçüde alakaları var. Daha önemli bir soru ise şu: İBH vakaları neden artıyor?

2011'de bir grup Danimarkalı araştırmacı, 1995 ile 2003 yılları arasında Danimarka'da tekil (ikiz değil) doğan 577.627 çocuğun eczane kayıtlarını incelediklerini ve erken yaşta İBH olma risklerini değerlendirdiklerini bildirdi.[9] Çocuklar ortalama olarak yaklaşık altı yıl boyunca takip edilmişti; bu da 3 milyon kişi-yılından* fazla takibi temsil ediyor. Bu ölçekte bir çalışma, alışılmadık olayları gözlemleme fırsatı sunar.

Neticede 117 çocukta İBH görülmüştü. Çocukların sağlık sistemiyle ilk temasları –bir klinikte, acil serviste veya hastanede– ortalama üç yıl beş aylıkken olmuştu. Bunlar çok erken İBH vakalarıydı; zirve genellikle yaşamın ilerleyen yıllarında gelir, dolayısıyla etkilenen çok daha fazla insan olacağı tahmin ediliyor. Yine de araştırmacılar bu çocukların hastalanmadan önce neye maruz kaldıklarını belirleyebildi ve bağlantıları araştırabildi. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, erken İBH olanların antibiyotik almış olma olasılığı %84 daha fazlaydı. Ayrıca, antibiyotik almış olan çocukların Crohn hastalığına yakalanma riski, antibiyotik kullanmayanlara göre üç kattan daha yüksekti. Ne kadar sık antibiyotik almışlarsa risk o kadar yüksek oluyordu. Araştırmacılar her bir antibiyotik kürünün Crohn hastalığına yakalanma riskini %18 oranında artırdığını hesapladı. Yedi veya daha fazla antibiyotik kürü alan çocuklar hiç almayanlara göre yedi kat fazla risk taşıyordu.

Bunlar çok çarpıcı sayılar ve başka verilerle de tutarlı; örneğin yaşamın ilk yılında antibiyotik alan çocuklarda astım riskinin iki katına çıktığını gösteren bir Kanada araştırması gibi.[10] Bir doktor size en son ne zaman, çocuğunuz antibiyotik alırsa İBH veya astım olma riskinin artabileceğini söyledi? Cevap, hiçbir zaman. Ama mikrobiyomla ilgili yakın tarihli bir konferansta, hekim katılımcılardan biri, kara kutu uyarılarını (reçeteli ilaçlarla birlikte verilen ve ciddi riskler konusunda uyarıda bulunan kâğıt üzerindeki koyu harflerle yazılı cümleleri) tüm antibiyotikler için talep etmemizi önerdi.

* Kişi-yılı hem çalışmaya katılan insan sayısını hem de her insanın çalışmaya katılma süresini hesaba katan bir ölçüm biçimidir. Örneğin 100 kişiyi bir yıl yakip eden bir çalışma 100 kişi-yılı değerinde veri içerirken, 50 kişiyi iki yıl takip eden bir çalışma da 100 kişi-yılı değerinde veri içerir. –*y.n.*

Astım çalışmalarımıza daha önce değinmiştim. Astımla bağlantılı diğer durumlar arasında saman nezlesi ve egzama yani atopik dermatit bulunur. Saman nezlesi polen, kedi döküntüsü ve çiçek gibi çevresel alerjenlere hassasiyetle ilgilidir. Alerjik rinit olarak da adlandırılan saman nezlesi hapşırmaya ve sinüs problemlerine yol açar. Egzama kırmızı cilt lekeleri veya kuru, pullu cilt şeklinde göze çarpar. Çocuklarda kafa derisi, yüz ve göğüs gibi bazı bölgeler öne çıksa da her yerde oluşabilir.

Hem saman nezlesinin hem de egzamanın yaygınlığı, astımdaki artışa paralel olarak son yıllarda çarpıcı biçimde artıyor. Aslında birçok çocukta önce egzama başlar ve sonunda astım ortaya çıkar ("astıma yürüyüş" diyorlar buna) ya da aynı anda üç rahatsızlığa da sahip olurlar. Sadece ABD'de bile çağımızın bu salgınlarından etkilenen milyonlarca çocuk var. Daha önce söz ettiğim gibi, giderek artan sayıda kanıt, *H. pylori* eksikliğinin çocuklukta bu rahatsızlıkların artmasına katkısı olduğunu gösteriyor; ancak benzer şekilde yitirilen başka mikroplar da olabilir.



Başka hastalıklar da artmış gibi görünüyor. Kabuklu yemiş alerjisi eskiden çok ender görülen bir durumken şimdi elli çocuktan birinde var.[11] 1997 ile 2008 arasında yerfıstığı alerjisi tanısı konan çocukların yüzdesi üç kattan fazla arttı. Çoğu vaka hafif olmasına ve aşırı tanı* olasılığı yüksek olmasına rağmen, alerjik tepkiler şiddetli olabilir ve bazen ani ölüme yol açabilir. Bir yiyecekteki az miktarda yerfıstığı bile şiddetli bir atağı başlatmak için yeterli olabilir. Bu nedenle, günümüzde üretilen yiyeceklerin üzerinde "kabuklu yemiş bulunan bir tesiste üretilmiştir" veya "kabuklu yemiş içermez" ibaresi bulunan bir etiket vardır. Kabuklu yemiş alerjileri dünya çapında on binlerce çocuğun hayatını değiştiriyor. Bu alerjiler nereden çıkıyor? Ben evcil hayvan eksikliği yüzünden olduğunu sanmıyorum.

* Kişide herhangi bir rahatsızlık yaratmayan ve beklenen ömrü süresince yaratacak gibi görünmeyen durumların, rutin taramalar sırasında tanılanarak kişinin "hasta" sınıfına sokulması. *–ç.n.*

Son zamanlarda olası bir şüpheli hakkında düşünmeye başladım. Neredeyse tüm antibakteriyel etken maddelerin, çiftlik hayvanlarında büyüme teşviki açısından benzer etkiler gösterdiğini hatırlayın; hayvanlar penisilin de alsa, tetrasiklin de alsa, makrolid de alsa irileşir. Bu durum, tüm antibiyotiklerin insanlardaki yerleşik bakteriler üzerinde, aşağı yukarı eşdeğer zararda ikincil etkiler ürettiğini düşündürdü bana. Ama ya tüm antibiyotikler eşit yaratılmamışsa? Aslına bakarsanız, neden öyle olsunlar ki? Belli başlı tüm antibiyotik sınıflarının, hangi bakterileri öldürmede iyi olduklarına göre farklılık gösterdiğini biliyoruz. Fare deneylerimizde, bir makrolid olan tilosinden, penisilin ilaçlarına kıyasla daha güçlü etkiler aldığımızı bulduk hep. Bu iki ilaç sınıfını incelemeyi seçtik –makrolidler ve penisilinler (kimyasal yapıları nedeniyle betalaktamlar olarak adlandırılan bir antibiyotik sınıfının orijinal üyeleri)– çünkü iki sınıf birlikte, çocuklarımız için reçete edilen tüm antibiyotiklerin %80'inden fazlasını oluşturuyor.

Eskiden çocuklar için tercih edilen makrolid, eritromisin idi. Ama bir penisilin türü olan amoksisilin ile karşılaştırıldığında, bazı önemli patojenlere karşı daha az etkiliydi ve sıklıkla mide bulantısı ve mide bozulması gibi yan etkilere yol açıyordu. 1991'de ABD'de iki yeni makrolide ruhsat verildi: klaritromisin ve azitromisin. Her ikisi de tüm önemli açılardan eritromisinden üstündü ve kısa sürede onun yerini aldı. Azitromisin uzun süre etkilidir; birkaç hap bile bir hafta etki edebilir. Üreticisi bunun büyük değerini anladı ve tek bir reçeteyle alınabilen ve altı tabletle tam bir antibiyotik kürü sunan Z-pak'ı yarattı. Basit ve etkili bir tedavi, adını hatırlamak da kolay.

1990'da, ruhsat verilmeden önceki yıl, Z-pak'ın kullanımı esasen sıfırdı. Kayıtlarını bulabildiğim son yıl olan 2010'a gelindiğinde, kullanımı yaklaşık 60 milyon kürü bulmuştu ve azitromisin şu anda ABD'de en çok satan antibiyotik, hatta amoksisilinin pembe sıvısının yerini alıyor.[12] Bunun anlamı, ABD'de her yıl yaklaşık beş kişiden biri azitromisin alıyor.

2010 yılında, 18 yaşın altındaki çocuklara 10 milyondan fazla azitromisin kürü reçete edildi ve bunun 2 milyonu sadece 2 yaşın altındaki çocuklar içindi.[13]

25 yıl önce henüz icat bile edilmemiş bir ilaç olmasına rağmen, azitromisin tıp camiasında dikkate değer bir yer edindi. Bu zaman diliminde, salgınlarımızın çoğu daha da kötüleşmiş gibi görünüyor. Bu yeni ve çok etkili makrolidler bunda bir rol oynuyor olabilir mi? Benim için bu sadece bir önsezi, ancak fare verileri tutarlı ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin ABD'deki antibiyotik kullanımına ilişkin haritaları da makrolidlere işaret ediyor. İlginç bir şekilde, obezitenin en yüksek olduğu eyaletlerde makrolid kullanımı en yüksek görünüyor.[14]

Sonra bir de otizm var, vakalar artmaya devam ettikçe ebeveynlerin kalplerine korku salan bir bozukluk. Otizm ilk kez 1943'te Dr. Leo Kanner tarafından tanımlandığında alışılmadık bir durumdu. Bugün ise yaklaşık 88 çocuktan birinde otizm yani otizm spektrumu bozukluğu (OSB) var.[15] Aşırı tanı vakalardaki artışa muhtemelen katkıda bulunuyor olsa da, muazzam artışı açıklamak için yeterli değil. Tanı ölçütlerindeki farklılıklar hesaba katıldığında, bozukluk yine de 1960'lardan günümüze dört kat artmış.

Otizm, yüksek işlevli* çocuklardan ciddi şekilde yetersiz olanlara kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Temel olarak otistik beyinlerin bağlantıları farklıdır. Pek çok karmaşık beceri, özellikle diğer insanlarla iletişim kurmakla ilgili olanlar, ayrıntıları ve sözlü olmayan ipuçlarını anlamayla ilgili olanlar yetersizdir. Küçük çocukların sosyal bağlamları nasıl anlayacaklarını öğrenmek için bu becerilere gereksinimleri olur; ergenlik ve yetişkinliğe doğru büyüdükçe bunlar daha da önem kazanır.

Çağımızın diğer salgınlarında olduğu gibi, otizm vakalarındaki artışı açıklayan çok sayıda fikir öne sürüldü: besinlerdeki, sudaki ve havadaki toksinler, gebelik sırasında zararlı kimyasallara ve tarım ilaçlarına maruz kalma ve babaların bazı özellikleri gibi. Ama kimse bilmiyor. Ortada bu kadar çok fikir olması, bunun ne kadar büyük bir gizem olduğunu gösteriyor.

* *İng. high-functioning.* Gelişimini olumsuz yönde etkileyen bir duruma rağmen, aynı durumdan muzdarip olan diğer insanlara göre pek çok şeyi yapabilen, yani nispeten az etkilenerek hayatını sürdürebilen kişiler için kullanılan bir terim. *–ç.n.*

Benim fikrim, bağırsak mikroplarının erken dönemdeki beyin gelişiminde rol aldığı gerçeğine dayanıyor.

Bağırsaklarınızda 100 milyondan fazla nöron vardır –beyindekilere göre az ama yine de kıyaslanabilecek bir miktar bu*– ve bu nöronlar kafatasınızın içinde bulunan beyinden hemen hemen bağımsız bir şekilde işler. Sindirim kanalınızın kasları arasındaki ağ benzeri iki katmanda bulunurlar, kasların bağırsağın içindekileri itmek ve karıştırmak için kasıldığı yerde. İçeriğin ilerlemeyi sürdürmesine yardım ederler. Sinyaller doğrudan beyninize gider ama bu sinir hücreleri de bağırsağınızda neler olduğunu algılayabilir; en basitinden şişip şişmediğini bilir. Bağırsak duvarınızdaki zengin bir sinir uçları ağı, vagus siniri aracılığıyla beyninize doğrudan sinyaller gönderir. Yine kemirgenlerdeki modelleri kullanan bir başka yakın tarihli araştırma makalesi grubu, aşağıdan (bağırsaktan) yukarıya (beyne) giden bu sinyalin, bilişsel gelişimi ve ruh halini etkileyebileceğini gösteriyor.[16]

Enterik sinir sisteminin bir parçası olan bu nöronlar bağırsaklarınızdaki mikroplarla düzenli olarak iletişimde bulunur. Muazzam miktarda karşılıklı konuşma olur. Bu beyin-bağırsak etkileşimlerinin daha ilginç yönlerinden biri, bağırsağınızda serotonin sinir ileticisini (nörotransmitter) üreten hücreler olmasıdır. Serotonin öğrenmenin, ruh halinin, uykunun regüle edilmesiyle ve başka bazı şeylerle ilgilidir. Serotoninin beyinde üretildiğini ve dolaştığını sanırız fakat aslında vücuttaki serotoninin %90'ını bağırsaklarınızdaki sinir-içsalgı (nöroendokrin) hücreleri üretir. Bağırsaktaki bakteriler, bu sinir-içsalgı hücreleriyle ya doğrudan ya da görevlendirdikleri iltihabi hücreler aracılığıyla konuşur. Her durumda, bu aktif bir konuşmadır. Ayrıca bağırsaktaki mikropların çoğu, gelişmekte olan beynin normal işleyişi için gereken kimyasalları da üretir. Bunların arasında, sinir hücrelerinin kaplamalarını oluşturmak için kullandıkları küçük karbonhidrat benzeri moleküller olan gangliyozitler bulunur.

* Beyinde yaklaşık 86 milyar nöron olduğu tahmin ediliyor (bkz. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19226510/). *–y.n.*

Şimdi bir çocuk antibiyotik aldığında ne olacağını bir düşünün. Gangliyozit ve serotonin üretimine yol açan mikropların bileşiminde normalden sapma olursa, beyinde de olur. Mikroplar, bağırsak duvarı ve beyin arasında hâlâ bir konuşma olabilir ama bu yanlış dilde olabilir. Bir yetişkinde bu büyük bir fark yaratmayabilir, peki ya beyni hızla gelişmekte olan yeni doğmuş bir bebekte veya küçük bir çocukta? Hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğunu bilmesek de, kapsamlı araştırmalar otizmli çocukların kanındaki anormal serotonin düzeylerine işaret ediyor.[17]

Antibiyotiklerin metabolizma gelişimini (obeziteyi düşünün) ve bağışıklığı (astım veya Tip 1 diyabette olduğu gibi) etkilediğini biliyoruz. Dolayısıyla beynin karmaşık gelişimini de etkilediklerini düşünmek abartı olmaz. Bu kritik bir araştırma alanı ve problem üzerinde kendi laboratuvar çalışmamıza başladık.

Mikrobiyomdaki değişikliklerle çağımızın salgınları arasında kurmak istediğim son bağlantı, şu anda hâlâ büyük ölçüde düşünce düzeyinde kalıyor. Antibiyotikler hormonları, özellikle de östrojeni etkiler. Bu ilk olarak 1950'lerin sonlarında, ağızdan alınan doğum kontrol hapları geliştirildiğinde fark edildi. Hapı kullanan kadınlar enfeksiyon tedavisi için antibiyotik alınca bazen ani kanamalar oluyordu; ayın ortasında menstrüasyonları başlayabiliyordu. Kısa sürede anlaşıldı ki, östrojen düzeyleri düşüyordu. Antibiyotikler bunu nasıl yapabiliyordu? Tahmin ettiniz: Mikroplar işin içindeydi.

Vücutta östrojen üretildiğinde –hem kadınlarda hem de erkeklerde üretilir ama kadınlarda çok daha fazladır– kan dolaşımına girer ve karaciğere taşınır. Orada östrojen eşlenik (konjuge) duruma getirilir yani karaciğer hücreleri östrojen molekülüne başka bir bileşik ekler; eklenen bileşik genellikle bir şeker olur. Daha sonra eşlenik östrojen karaciğer tarafından safraya atılır ve safradan bağırsağa çıkar. Bağırsaktan geçişine hiçbir şey müdahale etmezse, östrojen fazlası olarak adlandırılan bu madde dışkı bileşeni olarak vücuttan atılır.

Öte yandan, bağırsaktan geçen eşlenik östrojen onu yiyecek olarak gören bakterilerle karşılaşabilir. Bu tür bakteriler, kendilerine besin olabilecek eşlenikleri kolayca ayırıp, geri kalan çıplak östro-

jeni tükürebilir. Bu biçimdeki östrojeni bağırsak hücreleri kolayca emer ve sonunda östrojen karaciğere geri döner. Yani bağırsaktaki o östrojen molekülünün kaderi, beslenmek için onu kullanacak bir mikropla karşılaşıp karşılaşmamasına bağlıdır. O halde mikrobun varlığı, östrojenin vücuttan çıkıp çıkmayacağını veya yeniden emilip emilmeyeceğini belirleyen "anahtar"dır.

Dolayısıyla bağırsak mikroplarımızın bileşimi ve metabolik kapasiteleri, östrojen durumumuz üzerinde önemli etkiye sahiptir.[18] Dr. Claudia Plottel ile birlikte, östrojeni etkileyen mikroplara "östrobolom" adını verdik. Günümüzün östrobolomu hep olduğu gibi mi, yoksa antibiyotik ve benzeri nedenlerle son yıllarda değişti mi? Bu önemli bir soru. Yanıt henüz gelmemiş olsa da, kızların eskisinden çok daha önce ilk menstrüasyon yani menarş yaşına geldiklerini biliyoruz. Ayrıca genç kadınların göğüsleri geçmişe göre belirgin şekilde daha büyük, daha fazla kadın doğurganlık sorunu yaşıyor ve meme kanseri oranı artıyor. Bu sorunların her biri için birden çok etken nedensel rol oynuyor olabilir, ancak genel östrojen metabolizmasındaki değişim veya östrojenlerin atılan ve emilen alt kümelerinin (bunlardan en az 15 adet var) oranlarındaki değişim önemli bir etken olabilir.

Meme kanserine gelince, 20 yıl önce araştırmacılar BRCA1 ve BRCA2 adlı insan genlerinde, meme kanseri riskini belirgin şekilde artıran mutasyonlar belirledi. Bu genlerin ikisinden birine sahip olan kadınların, sonunda hastalığa yakalanma olasılığı son derece yüksektir (%50'den fazla). Ancak 1940'tan sonra doğan BRCA-pozitif kadınlarda, 1940'tan önce doğan BRCA-pozitif kadınlardan çok daha erken yaşta meme kanserine yakalanma eğilimi görülüyor. Genlerinin dışında çevresel bir değişiklik olmuş olmalı.[19] Östrobolomun değişmiş olmasının rolü şu anda sadece tahmin düzeyinde kalıyor, ancak laboratuvarda dikkatimizi buna yönelttik.

Temel fikrimi yinelemem gerekirse, yerleşik mikroplarımız birbiri ardına gelirken, onlarla birlikte metabolizmamızı, bağışıklığımızı ve bilişsel yetimizi içeren entegre bir devre olarak gelişiriz. Fakat yerleşik mikroplarımızı emsalsiz saldırılarla karşı karşıya bırakıyoruz. Akla gelebilecek neredeyse her şey için antibiyotikleri ve

diğer modern tıp uygulamalarını suçluyormuşum gibi görünebilir ama aslında tek yaptığım, 20. yüzyılın sonlarında yani o uygulamaların ortaya çıktığı dönemde çarpıcı bir şekilde artan hastalıklara dikkat çekmek. Gerçekten hepsinin ayrı ayrı nedenleri olabilir ve muhtemelen de vardır. Ancak hepsini körükleyen ve normal şartlarda semptom göstermeden yaşayabilecek olan birçok insanı bariz bir hastalığa sürüklüyen tek bir etken olabilir. Bütçe iyice tükenmişken yapılan en ufak bir masrafın hesabı eksiye düşürmesine ve haciz gelmesine benzer bir durum. Söz konusu etkenin, mikrobiyomun yani yerleşik organizmaların bileşiminde, tam da çocuklar gelişirken oluşan bir değişiklik olduğunu düşünüyorum. Beş yıl önce tahmin ettiğimiz gibi, bir kuşaktaki değişiklikler bir sonraki kuşağa geçebiliyor.[20]

Daha da kötüsü, antibiyotik kışı dediğim bir duruma doğru ilerlediğimizi düşünüyorum. Rachel Carson'ın, tarım ilaçları nedeniyle kuşların neslinin tükenebileceğini tahmin ettiği çarpıcı kitabı *Sessiz Bahar*'la kurduğum bir analoji bu.[21] Biz de benzer bir yolda ilerliyor olabiliriz.

15
Antibiyotik Kışı

ELLİ ALTI YAŞINDA Brooklynli bir kadın olan Peggy Lillis, iki oğlunu büyütürken pek çok işte çalışmıştı; hatta bazen aynı anda iki işte birden.[1] Son birkaç yılında, hep derin bir sevgiyle hatırlayacağınız türden bir anaokulu öğretmeniydi. Mart 2010'un sonlarında Peggy ufak bir diş işlemi yaptırdı, nisan ayının ortasında da vefat etti.

Peggy'nin diş hekimi bir haftalık klindamisin kürü yazmıştı; diş enfeksiyonlarını önlemek için sıklıkla verilen bir antibiyotik. O haftanın sonuna doğru Peggy ishal oldu. Küçük çocuklarla çalıştığından "mide gribi" olduğunu düşünüp işten izni aldı. Ama ishal dört gün daha devam etti. Ailesi sıvı alımına dikkat etmesi için onu uyardı. Peggy hafta sonu doktoruyla iletişime geçti. Doktor ona salı günü için bir gastroenterolog randevusu ayarladı. Salı günü geldiğinde Peggy yataktan kalkamayacak kadar güçsüzdü ve ailesi ambulans çağırdı. Eve gelen sağlık ekipleri onu neredeyse şokta buldu.

Hastanede yapılan kolonoskopi, Peggy'nin anaerobik bakteri *Clostridium difficile* kaynaklı ciddi bir enfeksiyon geçirdiğini ortaya çıkardı. *C. diff* denen bu bakteri, sağlıklı insanların kolonlarında az miktarda bulunabilir. Genellikle kendi işine bakar. Fakat bağırsaktaki rakip bakteriler antibiyotikler tarafından yok edildiğinde, *C. diff* korkunç hasarlara yol açabilir. Riskli bir kolonda, *C. diff* kontrol edilemeyen bir yangın gibi yayılır. Her 12 dakikada bir sayısını ikiye katlayabilir ve birkaç saat içinde bağırsağa hâkim olabilir. *C. diff*, kolonu kaplayan epitel hücrelerini emirlerini yerine getirmeye ikna etmek için kullandığı iki veya üç toksin üretir. Bu onun yaşamasına

yardımcı olur ama insan hücrelerine zarar verir. Toksinler püskürtüldüğünde kolon ekmek kadar gözenekli bir hal alır.

Peggy'nin *C. diff* enfeksiyonunu nereden kaptığını kimse bilmiyor. Kendi *C. diff*'i olabilir ya da ona yakın birinden kapmış olabilir. Hastanedeki birçok hasta, başka bir hastadan veya bir sağlık çalışanının elinden kapıyor ama Peggy hastanede değildi. Eğer bağırsaklarınız sağlıklıysa, bağırsaklarınızdaki normal bakteriler *C. diff*'i frenler.

Peggy'nin aldığı antibiyotik, normal bakterilerinin çoğunu yok etmişti. *C. diff* çoğalıp bağırsak duvarını zayıflatmıştı. Dışkı içeriği bağırsak duvarından sızarak, genellikle bakteri içermeyen alanlara geçmişti. Peggy septik* duruma gelmiş ve ateşi yükselmişti. İronik bir şekilde, sepsisini temizlemeye yönelik tedavisi daha fazla antibiyotik içeriyordu. Bu yeterli olmayınca, doktorlar çaresiz onu ameliyata aldı; hasarlı kolonun çoğunu çıkaracaklardı. Kahramanca girişimlere rağmen Peggy hastanede vefat etti. Hastalığın başlamasının üzerinden bir haftadan kısa zaman ve diş işleminin üzerinden de iki haftadan kısa zaman geçmişti. Böylesine aktif, sağlıklı, hayat dolu bir kadın nasıl bu kadar çabuk ölebilmişti?

Antibiyotikle ilişkili ishal elli yılı aşkın süredir biliniyor, ama bunun başlıca nedeninin *C. diff* olduğu ancak 1970'lerin sonlarında keşfedildi. Vakaların çoğu hastaneye kaldırılan kişilerde görülüyor. Genellikle yoğun şekilde antibiyotiklere maruz kaldıkları için bu akla yatkın. Ayrıca *C. diff*, herhangi bir yüzeye konabilen veya havada yükselebilen sporlar oluşturarak yayılır. Bu nedenle, hasta insanlarla dolu olan hastanelerde yüksek oranda *C. diff* olabilir. Testler hastanelerde genellikle tek bir suşun dolaştığını gösteriyor; bazen farklı suşların bulunduğu da olur. Her halükârda, çoğu hastada enfeksiyonu bastırmak için tek bir doğru antibiyotik kürü yeterli olur.

Fakat etkilenenlerin üçte biri için tek bir antibiyotik kürü yeterli gelmez; *C. diff* nükseder. İkinci tedaviden sonra yine nüksedebilir. Bu otuz kez olabilir ve bazen o kadar güçten düşürür ki, hastalar bir

* Septik şok (sepsis), bakteriler kana karıştığında bağışıklık sisteminin verdiği şiddetli tepkiyle oluşur. –*ç.n.*

deri bir kemik kalıp ölür. Neyse ki bu nüksetme sorunu için birazdan anlatacağım gibi yeni bir çözüm var.

Nükslerin neden bu kadar sık meydana geldiğini anlamak zor değil. Bir kişinin bağırsak ekosistemi antibiyotiklerle bozulmaya devam ettiği sürece, hızla üreyen bu organizmaların yeniden çoğalması muhtemeldir. En iyi tedavinin daha fazla antibiyotik olması, rahatsızlığı sadece artırır. *C. diff* hastalarının üçte ikisinde nüks olmaması şaşırtıcı sayılabilir.

1990'lar boyunca, sağlık çalışanlarının ellerini daha çok yıkaması, yerlerin daha iyi paspaslanması ve şiddetli ishali olan hastaların yalıtılması gibi daha iyi enfeksiyon kontrol uygulamaları sayesinde, hastanelerde *C. diff* enfeksiyonu oranları düştü. Ancak sorun ortadan kaldırılamadı.

Son on yılda hastanelerimize başvuran hastalar, ortalama olarak geçmişe göre daha hasta. Kemoterapiler daha başarılı, ancak yan etkileri daha fazla. Hastalar daha karmaşık ameliyatlardan sağ çıkıyor, ancak iyileşmeleri daha uzun sürüyor. Organ nakli hayat kurtarıyor, ancak bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar gerektiriyor ve bu da insanları enfeksiyona karşı savunmasız bırakıyor. Sonuç olarak, hastanede yatan daha fazla hasta daha fazla ilaç alıyor: mide asidini ve bağırsak hareketliliğini baskılayan maddeler ve tabii ki aynı anda ya da arka arkaya, genellikle birkaç tür antibiyotik.

Hastanede yatan yaklaşık 2 milyon yetişkin hastayla yapılan yakın tarihli bir çalışmada, reçete edilen en yaygın elli antibakteriyel ilacın kullanımı incelendi.[2] İncelenen tüm hastalar üzerinden, araştırmacılar hastanede her 1000 hasta-günü için 776 günlük tedavi verildiğini buldu. Bu sayılar, genellikle antibiyotiklerin kullanılmadığı, planlanmış ilaç kürleri ve kan verme gibi normal işlemler için gelen insanları da kapsıyor. Bu muazzam antibiyotik yükünün kolektif mikrobiyomumuz üzerinde bir etkisi olmalıydı ve gerçekten de oldu.

Yaklaşık on yıl önce *C. diff* enfeksiyonları daha şiddetli hale geldi; daha fazla insan öldü. Neler oluyordu? Analizler suşların değişmiş olduğunu gösteriyor. Toksin geninin hemen yukarısındaki ufak bir DNA parçası silinmiş. Sonuç olarak bu suşlar, tüm zararlı etkile-

riyle birlikte daha fazla toksin kusuyor.

Benim için daha dikkat çekici olan nokta şu: Birkaç farklı suşun farklı silinmeleri olmuş ama hepsi de daha fazla toksin üretimine yol açan silinmeler.[3] Bir biyolog için bu, normal toksin üretenler yerine fazla toksin üreten suşları seçen son derece güçlü baskıların *C. diff* üzerinde işlediği anlamına gelir. Birkaç klonun aynı anda paralel mutasyona uğramış olması, ortamda bazı ortak değişikliklere işaret ediyor. Yüksek derecede toksik olan aynı klonların Avrupa ve Kuzey Amerika'da mevcut olması, gelişmiş ülkelerde yaygın olan hastane ortamlarının bir etken olabileceğini düşündürüyor. Gerçekten de hastaneler tehlikeli yerlerdir.

Öngöremediğimiz şey, *C. diff* enfeksiyonlarının topluma ne kadar hızlı yayılabileceğiydi. Hastaneye kaldırılmayan Peggy Lillis gibi insanlar hastalanıyor ve bazıları ölüyor. Hayvanat bahçesinden kaçan bir aslan gibi, *C. diff* de hastanenin sınırlarından kaçtı ve artık toplum içinde başıboş dolaşıyor. Aynı klonlar, uçaktaki birinin vücudundaki yolcular olarak okyanusları aşıp yeni toplumlarda tezgâh kurdu; ne de olsa onlara pasaport gerekmiyor. ABD'de her yıl en az 250.000 kişi hastanede veya evde kaptıkları *C. diff* enfeksiyonları nedeniyle hastaneye kaldırılıyor ve bunun sonucunda 14.000 kişi ölüyor.

Aynı şey, hikâyelerini daha önce anlattığım iki futbolcuyu deviren, antibiyotiğe dirençli Staf (MRSA) enfeksiyonunda da oldu. Yirmi yıl önce MRSA neredeyse sadece hastanelerde olurdu ve profesyonel futbolcunun diz ameliyatından sonra yakalandığı enfeksiyona benzer enfeksiyonlara yol açardı. Ancak şimdi, genç liseli oyuncu gibi hastanelere gitmemiş insanlar da enfekte oluyor. Daha virülan MRSA türleri ortaya çıkıyor. İki krizin (*C. diff* ve MRSA) bu kadar benzer özelliklere sahip olması ve aşağı yukarı aynı zamanda ortaya çıkması, bize insanın mikrop ekolojisinin çarpıcı değişiklikler geçirmekte olduğunu söylüyor.

Bunlar ürpertici öyküler ama ne yazık ki yaklaşmakta olan daha kötü şeylerin habercisi durumundalar. Bu patojenlerin "doğal" sığınakları olan hastanenin dışına, daha geniş topluluklara ve okyanuslara yayılması sağlığımız için ciddi bir tehdit oluşturuyor. Bu ölüm-

cül mikropların yayılmasını durdurmanın yollarını bulmak, en önemli öncelik olmalıdır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, Eylül 2013'te ABD'deki ilaca dirençli bakterilerin ilk genel tablosunu veren tarihi önemde bir rapor yayınladı.[4] Raporda tehdit düzeylerine göre 18 mikrop sıralanıyor ve bunların 3 tanesi "acil" olarak niteleniyor. Listenin başında CRE adı verilen nispeten yeni bir mikrop grubu var; karbapenem dirençli enterobakteri denen bu mikroplar, enfekte olanların çoğunu öldürüyor ve esasen karşılarına çıkan her antibiyotiğe dirençleri var. Dahası, CRE diğer mikroplarla mikrobik "çiftleşme" yaparak direnç genlerini onlara yayma yeteneğine sahip. CRE, halihazırda 44 eyaletteki sağlık tesislerinde saptandı. *C. diff* ve ilaca dirençli gonore (belsoğukluğu) listede ikinci ve üçüncü sırada yer alıyor. MRSA ise yılda 80 bin enfeksiyon ve 11 bin ölümle "ciddi" olarak derecelendiriliyor.

Merkeze başkanlık eden Dr. Tom Frieden şu uyarıda bulunuyordu: "Antimikrobiyal direnç ülke genelinde her toplulukta, her sağlık kuruluşunda ve tıbbi uygulamalarda meydana geliyor. ABD'de yılda en az 2 milyon insan antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlara yakalanıyor ve 23.000 kişi ölüyor. Mikroplar en iyi antibiyotiklerimizi zekice altettiğinde oluşan durum bu." Aşırı antibiyotik kullanımının "feci sonuçları" ile karşı karşıya kaldığımızı söyleyen Frieden, "Önümüzdeki aylarda ve yıllarda, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yakalanan hastalar için ecza dolabı boş olabilir," diye ekliyordu.



Rocky Dağları'nda bir kulübemiz var. Yüksek doruklarla çevrelenmiş geniş bir vadi içindeki bir sırtın üzerinde bulunuyor. Bunlar zirveleri yılın dokuz ayı karla kaplı olan ve yazın ortasında da buz parçaları hâlâ duran yüksek dağlar. Ağaçların olmadığı en yüksek rakımlara kadar dağlar yeşil; zirveler ise çıplak. Zamansız, engebeli ve muhteşem bir manzara.

Yakın zamana kadar ormanlar sıktı, hem de çok sık. Her yaştan ağaçla doluydu: 200 metrelik oklar gibi göğe uzanan heybetli çam-

lar, göknarlar, mavi ladinler ve titrek kavak koruları. Her yerde yanlarından yükselen yavru ağaçları görebiliyordunuz; parlak yeşil, ince iğne yapraklı dallarıyla neredeyse yumuşacıktılar.

Ama yaklaşık on yıl önce vadimizi bir çam böceği istila etti. Muhtemelen her zaman oradaydı ama soğuk geçen kışlar onu kontrol altında tutuyordu. İklim değişimi yüzünden havanın ısınmasıyla birlikte böcek hışımla geri döndü ve ormanın içinden geçerek tüm dağ yamaçlarını harap ediyor. Ağaçların %90'ı ölü bir halde, bir yangının kendilerini küle çevirmesini bekliyorlar.

Bu Colorado manzarasına olan şey, yitirilen mikrop hipotezim için göz ardı edilemeyecek bir metafor. Çam böceği gibi, insan patojenleri de etrafımızı her zaman kuşatır; ancak yayılmaları belirli koşullara bağlıdır. Bireyden bireye ne kadar kolay bulaşabiliyorlar? Konak yoğunluğu nedir ve konaklar saldırıya ne kadar açık? Toplum ne kadar sağlıklı? Peki ya ekoloji bir ormanda değil de, bir insanın içinde değiştiğinde ne olur? İnsanlar biyoçeşitliliği kaybettiğinde ne olur? Ya bu kayıp, ekosistemlerin istikrarını koruyan "kilit" türleri içeriyorsa?

1950'lerin başında, *C. diff*'in antibiyotikle ilişkili ishale neden olduğu saptanmadan onlarca yıl önce, Marjorie Bohnhoff ve C. Phillip Miller hastalığa neden olan bakterileri savuşturmada normal floranın (yerleşik mikroplarımız için o zamanlar kullanılan terim) rolünü belirlemek için bir dizi deney yaptı.[5] Koruyucu olacağını düşünüyorlardı ve hipotezlerini hem farelerde hem de insanlarda hastalığa yol açan bir *Salmonella* türü olan *Salmonella enteriditis*'i farelere vererek test ettiler. Suşu normal farelere verdiklerinde, farelerin yarısını enfekte etmek için yaklaşık 100.000 organizma gerekmişti. Ama farelere önce ağızdan tek doz antibiyotik (streptomisin) verdikten birkaç gün sonra *Salmonella* verirlerse, onları enfekte etmek için sadece 3 civarında organizma yeterli oluyordu. Bu %10'luk ya da %20'lik bir fark değil; 30.000 kat fark var. Bakterilerin dünyasına hoş geldiniz.

Miller ve çalışma arkadaşları çalışmaya devam ederek, etkinin streptomisinle sınırlı olmadığını gösterdiler. Penisilin dahil diğer antibiyotikler de aynı şeyi yapıyordu. Son antibiyotik dozu haftalar

önce verilmiş olsa bile, hayvanlar yine de daha az miktarda mikropla enfekte olabiliyordu. O deneylerden beri geçen altmış yılda, diğer birçok araştırmacı bulguları doğruladı ve genişletti. En azından farelerde, bir dizi farklı antibiyotiğe maruz kalmak, bazen ölümcül olabilen bir enfeksiyona duyarlılığı artırır. Fakat aynı durum insanlar için de geçerli mi?

1985'te Şikago'da büyük bir *Salmonella* enfeksiyonu salgını oldu. En az 160.000 kişi hastalandı ve bir kısmı vefat etti.[6] Bir bölgede bu kadar çok insanı etkileyecek bir olaya ne sebep olabilir? Çoğu zaman başlıca iki zanlı bulunur: su veya süt. Şikago sıkı bir şekilde düzenlenip denetlenen bir şebeke suyuna sahip olduğundan, olası şüpheli o değildi. Ayrıca hastalananların bir kısmı kentte hiç bulunmamıştı; kendi su sistemleri olan banliyölerde yaşıyorlardı.

Böylece kuşkular süte yöneldi ve dikkatli araştırmalar bunu doğruladı. Özellikle, her yerde bulunan bir market zincirinden içilen sütün olayla bağlantılı olabileceği belirtilmişti. Birkaç gün içinde, salgının kaynağının o zincir marketteki süt olduğu, tüm sütün de onların tek büyük mandırasından geldiği anlaşıldı. Dava açan mağdurlar için uzman olarak ziyaret edip incelediğim, kilometrelerce boruları ve büyük fıçıları olan bu devasa endüstriyel tesis haftada 4 milyon litreye yakın süt üretiyordu.

Bu olayın hikâyemizle en alakalı yönü, sağlık departmanının salgından etkilenen 50 kişi (vakalar) ile etkilenmeyen 50 kişiden (kontroller) oluşan bir grup üzerinde yaptığı çalışma. Şu basit soruyu sormuşlardı: Hastalanmadan önceki ay hiç antibiyotik aldınız mı? Salgından önceki ay içerisinde antibiyotik almış kişilerin hastalanma olasılığının, sütü içmiş ama yakın zamanda antibiyotik almamış kişilere göre 5,5 kat daha fazla olduğunu buldular.

Tıpkı Bohnhoff ve Miller'ın onlarca yıl önce farelerde gösterdiği gibi, antibiyotik maruziyeti insanları *Salmonella*'dan hasta olmaya daha yatkın hale getirmişti. Birkaç bölüm önce anlattığım AAT (aralıklı antibiyotik tedavisi) deneylerinde, farelere 40. günlerinde son antibiyotik dozları verilmişti. Ama 100 günden fazla bir süre sonra, bağırsak mikroplarının hâlâ önemli ölçüde sarsılmış olduğuna ilişkin kanıtlar bulmuştuk.

Doktorların Şikagoluları antibiyotik almanın enfeksiyonlara, özellikle de *Salmonella*'ya karşı duyarlılıklarını artıracağı konusunda uyarmış olması pek muhtemel değil. Herhangi bir sağlık çalışanı size bunu hiç söyledi mi? Ama yeni enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı, antibiyotik kullanımının gizli bedellerinden biri.

Artık bu kitap boyunca ortaya atılan temel sorulardan birini ele almak için iyi bir konumdayız: Antibiyotikler yerleşik mikroplarımız üzerinde uzun vadeli etkileri nasıl gösterir? Daha önceki bir çağda, genel mikrop popülasyonlarını temsil etmek için "gösterge" organizmalara güveniyorduk. Bir gösterge organizma, diğer mikrop popülasyonlarının varlığını tahmin etmek için kullanılan organizmadır. Örneğin yerüstü sularındaki *E. coli*, daha geniş çaplı dışkı bulaşması için bir gösterge organizmadır.

2001'de İsveç'teki meslektaşım ve yakın arkadaşım Dr. Lars Engstrand, beni antibiyotiklerin insan bağırsağında ve insan derisinde bulunan gösterge bakterileri nasıl etkilediğine ilişkin bir araştırmaya katılmaya davet etmişti.[7] Kültürde büyümesi kolay olan yaygın kolonici bakteriler kullandık: Mide-bağırsak kanalı için *Enterococcus fecalis* ve cilt için *Staphylococcus epidermidis*. Midedeki *H. pylori*'yi yok etmek için yedi günlük bir rejimin parçası olarak, bir makrolid antibiyotik (bu deneyde klaritromisin) alan insanların vücutlarının içindeki ve üzerindeki başka yerlerde, makrolide dirençli bakterilerde bir artış olup olmadığını sorduk.

Ne yazık ki deney güzel işledi. Katılımcılar antibiyotik almadan önce, çok düşük sayıda makrolide dirençli *Enterococcus* ve *Staph epidermidis*'e sahiptiler; hiç müdahale edilmeyen kontrol grubundakilerde de aynı şekildeydi. Antibiyotik alan katılımcılarda durum değişti. Tedavinin hemen ardından, makrolide dirençli gösterge organizmaların sayısı, hem dışkılarında hem de derilerinde çarpıcı biçimde arttı; müdahale edilmeyen kontrol grubunda ise böyle değişiklikler olmadı.

Ancak asıl sorumuz, bu antibiyotiğe dirençli organizmaların, daha fazla makrolid maruziyeti olmadan ne kadar süre dayanacağıydı. Sonuçlar çok çarpıcıydı. Antibiyotik verilen katılımcılarda üç yıl sonra dirençli *E. fecalis* ve dört yıl sonra dirençli *S. epidermidis* bul-

duk; kontrol grubunda ise yoktu. Bu noktada ilgili çalışmalar sona erdiğinden, organizmaların daha ne kadar süre dayanmış olabileceğini bilmiyoruz. Bir haftalık antibiyotik küründen üç yılı aşkın süre sonra ve antibiyotikle hedeflenen bölgeden çok uzakta hâlâ dirençli organizma bulunabilmesi bence çok dikkat çekici.

Ayrıca araştırmanın başlangıcındaki suşlarla üç yıl sonra tanımlananlar aynı mı, yoksa aynı türün yeni suşları onların yerini mi almış, bilmek istedik. DNA parmak izi alma* tekniklerini kullanarak, kontrol grubu katılımcılarının her birinin çalışmanın başlangıcında birkaç farklı *Enterococcus* suşu taşıdığını ve bunların üç yıl sonra çoğunlukla mevcut olduğunu bulduk. Ancak tedavi verilen grupta, tedaviden önce bulunan suşlar büyük ölçüde ortadan kalkmıştı ve yerine başkaları geçmişti. Üç yıllık çalışma boyunca, yeni parmak izlerine sahip suşlar ortaya çıkmaya devam etti. Başka bir deyişle, sadece direnç için seçilim uygulamakla kalmayıp (ki bu devam etti), yanı sıra önceki *Enterococcus* popülasyonlarını da istikrarsız duruma getirmiştik. Bu yeni suşlar azınlık popülasyonlar olarak hep orada mıydı, yoksa yeni mi edinildiler, bilmiyoruz. Ancak durum ne olursa olsun, bir haftalık antibiyotik tedavisi, gösterge organizmamızın belirli suşlarının stabilitesi üzerinde uzun vadeli ve hiç niyetlenilmemiş bir etki yarattı.

Yürüttüğümüz gibi bir çalışma, bu tür değişikliklerin hastalığa yol açıp açmadığını söyleyemez. Bir etkisi varsa, çoğu insanda riskin normal şartlar altında küçük olacağını tahmin ediyorum. Ama yüz milyonlarca insana verilen milyarlarca doz antibiyotiğin kümülatif etkisini bilmiyoruz. Yaygın uygulanan tedaviler, direnç genleri havuzunu kuşkusuz genişletiyor; aralarında dost bakterilerimizden, yeni edinilmiş patojenlere sıçrayan genler de var. Fareler üzerinde yapılan *Salmonella* deneyleri, Şikago salgını ve şu anki *C. diff* enfeksiyonu salgını ise bize şunu anlatıyor: Öncesinde antibiyotik tedavisi almış olmak, patojenlere duyarlılığı artırıyor. Bu da içsel ekosistemimizi değiştirmenin bir başka gizli bedeli.

* Aynı türün farklı suşları arasındaki DNA dizilim farklarına bakılarak DNA parmak izi çıkarılabilir. –*ç.n.*

❖

Kısa süreli antibiyotik tedavilerinin bile, vücudumuzu kolonize eden mikroplarda uzun vadeli kaymalara yol açabileceği artık anlaşılmış olmalı. Tam bir toparlanma yani sağlıklı bakterilerin geri dönüşü hiçbir şekilde garanti edilemez, her ne kadar öyle olacağı inancı uzun süredir hâkim olsa da. Ama tek kaygım bu değil. Yerleşik organizmalarımızdan bazılarının –acil durum türleri olarak düşündüklerimin– tümden kaybolmasından da korkuyorum.

Yakın zamanlı araştırmalar insanların birkaç çeşit bol bulunan tür ve birçok çeşit az bulunan tür taşıdığını gösteriyor.[8] Örneğin kolonunuzda trilyonlarca *Bacteroides* ve diğer türlerden sadece bin veya daha az sayıda taşıyor olabilirsiniz. Hangimizde ne miktarda ender yani acil durumlarda işe yarayabilecek tür bulunduğunu kesin bilmiyoruz. Fakat eğer belli bir türden sadece 50-60 hücre taşıyor olsanız, trilyonlarca başka bakterinin arasında onları saptamak çok zor olurdu.

Bu durum bana *Waldo Nerede?*'yi hatırlatıyor. Bu çocuk kitabındaki çizimlerde Waldo, herkesin bir işle veya oyunla meşgul olduğu kalabalık bir ortamda saklanan bir karakterdir – çocuğun yapması gereken de Waldo'yu bulmak. Eğer Waldo ender rastlanan bir mikrop olsa ve kaybolsa, özellikle onu aramadığımız sürece farkında olmazdık. En sık reçete edilen türden geniş spektrumlu bir antibiyotik aldığınızda, bazen ender mikropların tamamen kökünün kazınması gibi bir durum oluşabilir. Kritik nokta şu ki, popülasyon sıfıra indiğinde bir daha geri dönüş yoktur. Vücudunuz söz konusu olduğunda, o türün nesli artık tükenmiştir.

Bu neden önemli olabilir? Mantıken o çıtkırıldım türler önemsiz olmalıdır. Ama mikroplar hayatta kalmak için güçlü bir taktik kullanırlar. Diyelim birkaç yüz hücreden oluşan küçük bir popülasyon, sonraki haftaya kadar 10 milyar veya daha fazla hücreyle nüfus patlaması yapabilir. Bu kitlesel çoğalışın tetikleyicisi, ilk kez yediğiniz bir besin bileşeni olabilir; o bileşeni sindirecek enzimler sadece o mikroplarda mevcut olabilir. Yeni ve kendine özel bir besin deste-

ğiyle kayırılan o ender mikrop vites yükseltip, yüzde 1 milyon çoğalır. Bu çoğalma sizin için de iyi olabilir, çünkü bu mikropların yeni besinden yakaladığı enerjinin bir kısmı kan dolaşımınıza geçebilir. Besin kıt olduğunda (yakın zamana kadar insanların çoğu için durum genellikle öyleydi), insanların alışılmadık bitkiler veya hayvanlar yemesi gerektiğinde, geniş bir yelpazedeki besin kimyasallarını metabolize etmeye yarayacak bir enzim repertuvarına sahip olmak fayda sağlardı. Esnek ortaklarımız olan yerleşik mikroplarımızın genleri o enzimleri sunuyor.

Şimdi ender mikroplarınızdan birinin nesli tükendiğinde sonuçların ne olabileceğini düşünün. Onun kadim bir mikrop olduğunu ve 300.000 yıldır *Homo sapiens*'te yaşadığını farz edin. Bir olasılık, önemli olmamasıdır. Belki de o mikrobun pek bir katkısı yoktu; o zaman güle güle. Diğer bir olasılık ise onun bir "acil durum" organizması olmasıdır. Onu ve diğerlerini valizinizde taşırsınız; günlük kullanım için değildir ama kramponlu yürüyüş botları gibidir: Buzul geçişi yapmanız gerektiğinde kullanışlı olurken, geri kalan zamanlarda ağırlık yapar. Ya da belki büyükanneden kalan, güzel ama sadece iki nesilde bir kullanılan gelinliktir. Buzullar veya düğünler gibi acil durumlarla karşı karşıya kaldığınız haller dışında, böyle türlerin kaybının pek bir sonucu olmayabilir.

Başka bir olasılık da, böyle türlere hayatınızın yalnızca belirli dönemlerinde gerek duymanızdır; tıpkı yaşlandığınızda kullanmak üzere tavan arasında sakladığınız baston gibi. Bir bakıma, bu mikropların kaybı biyoçeşitliliğin kaybını temsil eder. Iowa'daki her mısır tarlasında aynı yüksek verimli mısır türünün olduğunu varsayalım. Bir süreliğine her şey yolunda giderdi; ürün verimi yüksek olurdu. Fakat eğer bu yüksek verimli suşu hedef alan bir patojen ortaya çıkarsa, o zaman Iowa'nın tüm mısır tarlaları hastalığa duyarlı hale gelirdi. Haftalar içinde, bereketli tarlaların yerini dönümlerce hastalıklı bitki alabilirdi ve çok geçmeden kıtlık başlardı. Biyoçeşitlilikteki küçük düşüşler bile, bir topluluğu yeni bir patojene karşı fazlasıyla duyarlı duruma getirebilir. Çam böceği ve *C. diff*'in de gösterdiği gibi, patojenlerin her zaman mevcut olması ve daha fazlasının ufukta görünmesi doğal bir durum.

Bir bölgede ortaya çıkan bir salgın tüm dünyayı riske atar. Bunu influenzanın yayılmasıyla gördük. 2009'da Meksika'da yeni bir suş fark edildiğinde, Kaliforniya ve Teksas'taki insanlar birkaç gün içinde hasta oldu; ondan birkaç gün sonra da New York City'deki insanlar hastalandı. Birkaç hafta sonra bu grip suşu ABD'nin her yanına ve dünyanın geri kalanına yayılmış durumdaydı. Yüz milyonlarca insana bulaştığı düşünülürse, çok ölümcül bir suş olmadığı için nispeten şanslıydık. O kadar güçlü olmamasına rağmen dünyanın her yerinden binlerce insan yine de öldü. Bir suş fazla virülan olmasa bile, milyarlarca insan enfekte olduğunda ölüm sayısı yüksek olur. Eğer 1918-19'da olduğu gibi suş daha kötüyse, o zaman ölümler milyonları bulur. 2002'deki SARS salgınında da şanslıydık. Hayvanlardan, muhtemelen yarasalardan insanlara yeni geçen bir virüs bu salgına neden olmuştu. Neyse ki insandan insana bulaşma konusunda pek verimli değildi. Birkaç yerde yıkıcı oldu ama insanlar arasında verimli şekilde bulaşmadaki beceriksizliğinden yok oldu. Onu da ucuz atlattık.

İçinde yaşadığımız "daha küçük" dünya nedeniyle patojenlere karşı artan savunmasızlığımız, tam da kadim mikrobik savunmamız bozulurken ortaya çıkıyor. Böyle bir birleşim azgın felaketleri körükler: hem *Salmonella* veya *E. coli* salgınları gibi nispeten yerel olanları, hem de küresel olma potansiyeli olanları. Böyle bir senaryonun sonuçlarını hayal etmek zor, ancak bize bilgi veren emsaller var. Kara Ölüm 14. yüzyılda Avrupa'yı kırıp geçirdi. Nedenini tam olarak bilmiyoruz ama kemirgen popülasyonundaki değişiklik bunun bir parçasıydı. Diğer bir önemli etken, fare kaynaklı salgın için kıvılcım gibi olan aşırı kalabalık, pis ortaçağ kasabaları ve kentleriydi. Salgın dört yıl sürmüş ve Avrupa nüfusunun yaklaşık olarak üçte birinden fazlası, yani 25 milyon civarında insan ölmüştü.

Daha yeni bir salgın olan AIDS, şempanzelerden bize geçtiğinden beri dünya genelinde 100 milyondan fazla insanı etkiledi. HIV ne kadar korkunç olsa da hastalık insandan insana influenza virüsü gibi kolay bulaşmaz. Bu nedenle bir yönden (bulaşma hızı bakımından) hızla yayılan bir salgından daha az korkutucu.

Ben tarih kitaplarından çok, bundan sonra ne olabileceğiyle il-

gileniyorum. İnsanların bir araya geldiği her yerde salgınlar kaçınılmaz olur. Bunun anlamı, yılda 80 milyon (Almanya nüfusu kadar) artan 7 milyarlık küresel nüfusla, sorulması gereken soruların şunlar olduğudur: Sıradaki büyük salgına ne sebep olacak, kimler etkilenecek ve ne zaman olacak? Halk sağlığı önlemleri bedelleri en aza indirmeye çalışacaktır ama başa çıkmakta zorlanmamız da olası. 1918-19'daki Büyük Grip Salgını, onu yayacak ticari uçakların ve diğer hızlı toplu seyahat biçimlerinin olmadığı bir çağda, on milyonlarca insanı öldürdü. Birbirlerine komşu olan devasa bir dünya nüfusu varken ve iç ekosistemlerimizin riske girmesi nedeniyle çoğumuzun savunması zayıflamışken, daha önce hiç olmadığı kadar tehlikeye açığız.*

Değişen iklimimizle değişen yerleşik mikroplarımız arasında pek çok paralellik görüyorum. Çağımızın salgınları –astım ve alerjik tepkiler, obezite ve metabolik bozukluklar– sadece hastalık değiller; aynı zamanda içsel değişimin dışsal belirtileri bunlar. Sorunu çeşitli örneklerde görebiliriz: sözgelimi mikrobik ekosistemi değişmiş ve bağışıklık durumu zayıflamış bir çocuk hafif bir patojenle karşılaşıp, pankreasının zarar görmesi sonucunda çocukluk diyabetine yakalandığında. Ya da başka bir çocuk, insan beslenmesine nispeten yeni eklenen yerfıstığı veya glutenle karşılaştığında. Yerleşik mikroplarındaki ve bağışıklığının olgunlaşma sürecindeki değişiklikler, çocuğu kabuklu yemişlere veya glutene karşı ciddi alerjiler bakımından risk altında bırakabilir. Görmekte olduğumuz giderek sertleşen kasırga mevsimleri gibi, bu sonuçlar yeterince kötü ama bir yandan da daha büyük dengesizliklerimizin ve kayıplarımızın göstergeleri.

Şu anda dünyanın bir yerindeki bir hayvanda, ölümcül olma potansiyeli bulunan mutant bir mikrobun yaşıyor olması muhtemel.

* Yazarın tahminlerinin ne yazık ki isabetli olduğunu 2020 yılının başlarında patlak veren COVID-19 salgınında gördük. Modern tıbbın imkânlarına ve nispeten hızlı bir şekilde aşı geliştirilmiş olmasına rağmen, salgının ilk üç yılında –resmi rakamlara göre, ki gerçek rakamların daha yüksek olması çok muhtemel–yaklaşık 7 milyon kişi öldü (https://www.hrw.org/feature/2023/03/21/the-covid-19-pandemic-three-years-in). –*y.n.*

Yayılmasına yardım edecek yeni bir gen kazanmış olabilir. Belki de yaşadığımız yere çok uzak olmayan, fazlasıyla kalabalık bir ahırdaki evcil bir hayvan türüne denk gelecek. Belki aracılık edecek bir konağa atlayacak ya da belki o yeni konak biz olacağız. Durum ne olursa olsun, fırtına çoktan geldi.

Neyse ki biz insanlar bu tür fırtınalar söz konusu olduğunda yüksek bir zemindeyiz; çeşitliliği bol mikroplarımız, sahip oldukları on milyonlarca genle hastalığa direnmemize yardımcı oluyor. Biz onları koruduğumuz sürece, onlar da vatan topraklarını savunan gerilla savaşçıları olur. Bununla birlikte, son araştırmalara göre, bazı normal bireylerin mikrobiyal çeşitliliklerinde ve beraberinde de mikrobik genlerinde %15-40'lık bir kayıp var.[9]

Bizi bekleyen en büyük tehlike, patojenlerin neden olacağı ve karşısında çaresiz kalacağımız bir salgın. Ekolojik kuramın bize söylediği, yerleşik bakterileri en çok bozulan insanların en savunmasızlar olacağı. Böyle giderse astımlılar, obezler, çağımızın salgınlarına yakalanmış kişiler yenik düşme riski en yüksek olanlar olacak. İnsanlık tarihi ve tarihöncesi, eski salgınların izlerini taşıyor; üstelik dünya o zamanlar çok daha bağlantısızdı. Genetik çalışmalar küçük bir kurucu popülasyondan geldiğimizi gösteriyor; atalarımız muhtemelen iklim değişikliğiyle ilgili daha önceki bazı felaketlerden sağ çıkanlar olabilir. Ancak iklim değişikliği tartışması bugünlerde ne kadar çekişmeli olsa da, küresel ısınma en büyük endişemiz olmayabilir.

Tutum değiştirmediğimiz takdirde, bir "antibiyotik kışı" ile karşı karşıyayız; bu çok daha büyük bir tehlike, tüm dünyaya yayılan ve durdurulamayan bir salgın. Popülasyon biyolojisi bize karşı; artık yalıtılmışlıkla korunmuyoruz. Artık herkesin temasta olduğu devasa bir köyde yaşıyoruz ve milyarlarca kişiyiz. Ayrıca günümüzde milyonlarca kişi bozulmuş savunmalarla yaşıyor. Salgın geldiğinde hızlı ve yoğun olabilir. Bir nehir doğal sınırlarından taştığında olduğu gibi, yüksek zeminde değilsek sığınacak yer bulamayız. Geriye dönüp baktığımızda, tüm bu riskin antibiyotikleri pervasızca ve savurganca kötüye kullanışımız yüzünden büyüdüğünü anlayacağız. Diyabet veya obezite gibi sağlık sorunları konusunda ne kadar endişeli

olsam da, tehlike çanlarını çalmamın en önemli nedeni felaketle sonuçlanacak bir "antibiyotik kışı" korkusu.

Bir antibiyotik öncesi dönemden ve bir antibiyotik döneminden söz ediyoruz; eğer dikkatli olmazsak, yakında bir de antibiyotik sonrası dönem olacak. Bu şimdi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin ana odak noktası ve ben de endişesini paylaşıyorum. Ama benim aklımda başka bir konu var; sadece direnç nedeniyle antibiyotiklerin başarısız olmasını değil, bir de bozulmuş ekosistem nedeniyle milyonlarca kişinin duyarlılığının artmasını düşünüyorum. İkisi el ele gider ancak birbirine bağlı daha küçük bir dünyada ikincisi, gerçekleşmeyi bekleyen ve giderek büyüyen bir tufan teşkil ediyor.

16
Çözümler

GEÇEN YAZ BİR AKRABAM beni arayıp, bacağına yayılmakta olan bir döküntüyü sordu. E-postayla bir fotoğraf gönderdi: ortasında ufak siyah bir nokta olan, çevresi fosforlu kalemle çizilmiş gibi görünen, yaklaşık 5 cm çapında nahoş, kabarık, kırmızı bir leke. Bir hedef tahtasının tam ortasına benziyordu. Mevsim yaz olduğundan ve kendisi Connecticut'ta oturduğundan, akla hemen iki sözcük geliyordu: Lyme hastalığı.

Derhal antibiyotiğe başlamasını önerdim.[1] Döküntü geçene kadar her gün ilaçlarını aldı ve kendini daha iyi hissettikten sonra bile, tüm kürü tamamlamak için birkaç gün daha aldı.

Umulduğu gibi, ilaç enfeksiyonu iyileştirdi ve ikimiz de etkili antibiyotiklere sahip olduğumuza memnun olduk. İstiyorum ki sahip olmaya devam edelim. Antibiyotiklere, dondurmaya karşı olduğumdan daha fazla karşı değilim (ikisi de amaçlarına hizmet etmede harikalar) ama bazen iyi bir şey de fazla gelebilir. Antibiyotiklerin aşırı reçetelenmesi ve sezaryenlere aşırı güvenilmesi, acilen çözülmesi gereken problemler.

Çözümler kişiselden (benimsediğimiz tutumlar ve her birimizin verebileceği kararlardan) kurumsala (tıp kurumunun veya hükümetin uygulaması gereken politikalara ve öncelik verilmesi gereken araştırmalara) kadar çeşitlilik gösterir. Bazen, antibiyotik örneğinde olduğu gibi, kişisel ile kurumsal arasındaki ayrımlar bulanıklaşır.

Öncelikle bu güçlü ilaçlara yönelik iştahımızı azaltmalıyız. Bu, kısa vadede atabileceğimiz en büyük, en basit ve en ulaşılabilir

adım. Zamanı geri almayacak ama mikrobiyal çeşitliliğimize yönelik günlük katliamı yavaşlatmaya yarayabilir.

Her birimiz antibiyotiklerle nasıl bir ilişkimiz olacağı konusunda kişisel sorumluluk alabiliriz. Bir haftadır süren öksürük için amoksisilin almadan önce, doktorunuza birkaç gün daha beklemek istediğinizi söyleyin. Ya da nezle olan çocuğunuz için reçete yazdırmadan önce bir gün daha beklemek isteyin. Endişenizi azaltmak adına hızlı bir iyileşme için doktorunuzu zorlama eğiliminize direnin. Ebeveyn baskısı olmayınca, doktorunuz antibiyotik gereksinimi konusunda daha iyi karar alabilir.

Diş hekiminize, faydaların potansiyel risklerden daha ağır bastığına sizi ikna edemediği sürece antibiyotik almak istemediğinizi söyleyin. İyi tıbbın (ve diş hekimliğinin) aksiyomu "zarar vermemek"tir. Antibiyotiklerin zararlarını doğru bir şekilde hesaplayamadığımız için onları sorgulamıyorduk. Birçok diş hastalığını kontrol altına almanın en iyi yolu, cerrahi müdahale ve ağız hijyeninden geçer.

Kendiniz ve çocuklarınız üzerinde o kadar çok dezenfektan kullanmayı bırakın. Bu ürünlerin ana bileşeni olan triklosan bir antibiyotik olmasa da temas ettiği bakterileri öldürür.[2] Emektar sabun ile suyun nesi var? Ben dezenfektanları sadece hastanede hastalara baktığımda ve grip mevsiminde kullanıyorum. Cildimdeki bakterilerin çoğu yıllardır benimle yaşıyor. Ben onları tanıyorum, onlar da beni tanıyor. Diğer insanlardan bakteri kapabilirim; örneğin metro vagonunun direğinden. Tabii ki o direğe dokunduktan sonra parmaklarımı ağzıma sokmuyorum ama dezenfektan da kullanmıyorum. Yoluma çıkan kötü bakterilerle savaşmama yardımcı olan iyi bakterileri ortadan kaldırmaktan çekiniyorum.

Çocuğunuz hastalandığında ne yapacağınız sorusuna geri dönelim. Her durumda bekle ve gör demiyorum. Bazen çocuklar ciddi şekilde hastalanır ve hemen muayene edilmeleri gerekir. Huysuzlaşmış, ateşleri yükselmiş ve solunumları güçleşmiş olabilir. Ya da halsizleşmiş, ışığa veya seslere normal yanıt vermiyor olabilirler. Karınlarında şişkinlik olabilir. Şiddetli ishalleri veya berbat dökün-tüleri olabilir. Bunlar gerçekten de acil durumlar.

Öyle bir durumda, semptomların başlamasına kadar olan günlük olayları, ebeveynlerin dikkatlice yeniden düşünmesi ve hatırladıkları her şeyi doktora anlatması gerekir. Kan testleri ve röntgen filmlerini de içerebilen muayeneden sonra, ani biçimde hastalanmış çocukların çoğuna, kalıcı hasarlardan kaçınmak veya yaşamlarını kurtarmak için hemen antibiyotik gerekir. Bir doktorun, yerleşik mikroplara dolaylı yoldan zarar verme endişesiyle böyle bir tedaviyi ertelemesi korkunç bir hata olur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar her zaman bizimle olacak.

Bu nedenle doktorlar bir muammayla karşı karşıya kalıyor: Antibiyotikler yaşamsal önem taşıyor ve yine de ABD'li çocuklara her yıl çok fazlası (2010'da 41 milyon kürden fazlaydı) reçete ediliyor.[3] Çoğu çocuğun onlara gereksinimi yok.

Çocuk doktorlarının ve sağlık hizmeti veren diğer çalışanların, antibiyotik reçete etmeden önce iki kez düşünmek üzere eğitilmesi gerek. Her bir durumu dikkatlice tartmaları lazım. Bu tehlikeli bir enfeksiyon mu, yoksa çoğu çocuğun kendiliğinden atlattığı hafif bir enfeksiyon olma olasılığı daha mı yüksek?

Bu kararı vermek basit bir iş değil. Gerçekten dikkatli bir muayene yapabilmek için yılların deneyimine sahip olmak gerekebilir. Acelesi olan bir doktor için kapıdan burun akıntısı, boğaz ağrısı veya kızarmış kulak zarıyla giren çocukların hepsine reçete yazmak çok daha kolay. Bir doktorun çocuğu dikkatle muayene etmesi, ebeveynle antibiyotiğin neden verilmemesi gerektiğini tartışması, soruları yanıtlaması, tehlike sinyallerini açıklaması ve "Eğer iyiye gitmezse, sabah beni arayın" demesi daha fazla zaman alır.

Daha iyi eğitimin yanı sıra, çocuk doktorlarının daha iyi ücrete de gereksinimi var. Paradoksal bir şekilde, çocuklarımızın birincil bakımıyla ilgilenen hekimler –ebeveynlerle çocukların her gün on binlerce ziyaret yaptığı ön saflardaki doktorlar– ABD'deki tüm hekimler içinde maaşı en düşük olanlar arasında.

Kısa bir tanılama işlemi uygulayan, örneğin bir röntgen çeken veya on beş dakikalık bir operasyon yapan doktora, çocuklarımızın sağlığı hakkında önemli kararlar veren doktorlardan çok daha fazla ödeme yapılıyorsa sistemimizde bir sorun var demektir.

Çocuk doktorlarına, çocukları metodik olarak değerlendirmeleri için yeterince ödeme yapılmalı ve her bir tanıyı ebeveynlerle tartışmaya ayırdıkları zamanın karşılığı verilmelidir. Mevcut sistemimiz bu tür bir özeni büyük ölçüde hafife aldığından, üst solunum yolu enfeksiyonu olarak kabul edilen bir durumla gelen çocukların %70'ine antibiyotik yazılması şaşırtıcı değil.

Pek çok bilgili ebeveyn ile iyi doktorlar ve hemşireler bu tutum ve uygulamaları değiştirmeye çalışıyor; fakat sistemimiz onlara karşı tavır alıyor. Bilinçsiz önyargılar her yerde. Rutin muayenehane ziyaretlerini 20 dakikaya, 15 dakikaya, hatta 10 dakikaya indirmenin paradan tasarruf ettireceğini düşünüyoruz ama aslında, doktorların muayene etmesine ve düşünmesine daha az zaman kaldığı için, fazladan testler ve gerekmeyen tedaviler yoluyla çok daha büyük maliyetlere katlanıyoruz.

Hekimlerin ve hastaların, yerel geleneklerin reçete oranlarını nasıl etkilediği konusunda da bilgilendirilmesi gerekli. ABD'de güney eyaletindeki insanlar batı eyaletlerinde yaşayanlardan yaklaşık %50 daha fazla antibiyotik yutuyor.[4] Bu bölgeler arasında, bakteriyel hastalık görülme sıklığında % 50'lik bir fark olduğundan kuşkuluyum. Sezaryen veya epizyotomi oranlarında olduğu gibi, kullanımdaki bu tür farklılıklar tıp pratiğindeki farklılıkları yansıtıyor.



Sağlık uygulamalarımızla ilgili tutumları değiştirmek için ne olması gerektiği konusunu meslektaşlarımla konuştuğumda, düpedüz kötümserleşiyorlar. Çok zaman alacağını söylüyorlar. Alışkanlıklar kökleşmiş durumda. İnsanlar mikroplardan korkuyor. Doktorlar kendilerini güçlü hissetmeyi seviyor ve bir yandan da dava edilmekten korkuyor. Hükümet yetkilileri siyasi tartışmalara davetiye çıkarabilecek veya kariyerlerini tehlikeye atabilecek zor kararlar almaktan korkuyor. Sigortacılar ve hükümet, sağlık sistemlerine tedaviyi durdurmaları için değil, uygulamaları için ödeme yapıyor. İlaç şirketleri ise çok az veya sıfır yeni yatırım karşılığında kendilerine yüksek getiri sağlayan bir gidişattan memnun oluyor.

Ama ben değişimin, olumsuz konuşanların sandığından daha çabuk geleceğini umut ediyorum. Artık kritik eşikte olduğumuzu düşünüyorum. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin yöneticisi bir süre önce antibiyotik direncine odaklanmak için bir basın toplantısı düzenledi; dergiler antibiyotiğe dirençli feci enfeksiyon vakalarının anlatıldığı yazılarla dolu; ayrıca birçok insan "mikrop fobisi"nin ciddi dezavantajları olduğunu fark etmeye başlıyor. Gerçek bedelleri ve sınırlı faydaları göz önünde bulundurduğumuzda, basit eylemler daha mantıklı duruma geliyor.

Hükümetler antibiyotik kullanımını kontrol altına almak için daha fazlasını yapabilir. Fransızlar parlak bir örnek sunuyor. 2001'de Fransa, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek antibiyotik kullanım oranına sahipti ve bu da halk sağlığı kurumlarını harekete geçmeye sevk etti.[5] 2002 yılında Fransız Ulusal Sağlık Sigortası, antibiyotiğe dirençli organizmaların yayılmasını önlemeyi amaçlayan "antibiyotiklerin işe yararlığını korumaya yönelik ulusal plan"ı başlattı.

Elbette direnci azaltmak için kullanımı azaltmak zorundaydılar. Hastanedeki hastalara çok sayıda antibiyotik verilirken, ilaçların %80'inden fazlası toplumdaki insanlara reçete ediliyordu. Müdahale edilmesi gereken yer orasıydı. Başlıca hedef, viral solunum yolu enfeksiyonları için çocuklara verilen antibiyotiklerin kullanımını azaltmaktı. Sağlık yetkilileri bu tür enfeksiyonların çoğunun meydana geldiği kış aylarına odaklanmıştı.

Antibiyotikler Otomatik Değildir adlı kampanya, aynı anda hem hastaların hem de sağlık hizmeti sağlayıcılarının zihniyetini değiştirmeyi amaçlıyordu. Fransa'nın eczane reçetelerine ilişkin merkezi bir veritabanı olduğu için, sağlık görevlileri kabaca 2002 ile 2006 yılları arasında yazılan 453 milyon (ayda yaklaşık 10 milyon) antibiyotik reçetesini kapsayan büyük bir örneklemi inceleyebildi. 60 milyonluk bir ülke için bu çok fazla antibiyotik demek.

2006-2007'deki müdahalenin sonunda reçete yazma oranı %26 düşmüştü. Fransa'nın tüm bölgelerinde görülen bu azalma, neredeyse her sınıf antibiyotiği etkiledi ve sadece çocukları hedeflemesine rağmen her yaş grubunda işe yaradı. Fakat özellikle üç yaşın altındaki çocuklar için etkili oldu; yıllık reçete oranları çocuk başına

yaklaşık 2,5 kür iken, %36'lık düşüşle yaklaşık 1,6'ya indi.

Fransa'daki başka halk sağlığı yetkilileri daha da ileri gitti. Fransız Alpleri'nde başlatılan Yalnızca Gerektiğinde Antibiyotik adlı bir pilot kampanya, "otomatik değil"den "yalnızca gerektiğinde"ye giden mantıklı bir adımdı.[6] ABD benzer bir programı benimserse, biz de yavaş yavaş bağımlılığımızdan kurtulabiliriz. Başlangıçta antibiyotik direncini azaltmayı amaçlayan programlara dayalı olarak, çocuklarda antibiyotik kullanımı şimdiden zirve noktasından belki de %20 oranında düştü. Programlar çoğunlukla, ön saflardaki doktorların ve diğer sağlık çalışanlarının reçete yazmaya yönelik refleksif dürtüden neden kaçınmaları gerektiği konusunda eğitilmelerini içeriyor. Ayrıca tıbbi açıdan son derece gelişmiş bir ülke olan İsveç'te, hastanede yatmayan hastalara antibiyotik reçetesi yazma oranı bin kişi başına 388; ABD'de ise 833.[7] İsveç'teki oranın ABD'dekinin yarısından az olması, bunun büyük bir sağlık tehlikesi yaratmadan yapılabileceğini gösteriyor.

❖

Hükümetin antibiyotiklerin aşırı kullanımını azaltmak için yapabileceği bir şey daha var: çiftçilerin, ürünlerini (et, süt, peynir, yumurta) yediğimiz hayvanlara antibiyotik vermesini önlemek. Antibiyotiklerin yiyecek ve suyumuza taşınması tamamen önlenebilir. Uygulamayı yasaklamak için, giderek daha sıkı koşulların öne sürüleceği bir dizi tarih belirlemeliyiz.

Tüketiciler için bu, süpermarket kasasında et, yumurta, süt ve balık fiyatlarının küçük bir yüzdeyle artacağı anlamına geliyor. Karşılaştırma yaparsak, dirençli organizmaların yayılması ve antibiyotiklerin işe yararlığının azalmasıyla, gıdalardaki antibiyotiklerin bedelini zaten ödüyoruz. Ayrıca muhtemelen, bize pahalıya patlayan alerji, otoimmünite ve metabolik problem salgınlarına katkıda bulunuyoruz. İleride bunu ya süpermarkette öderiz ya da klinikte sigorta primlerimiz, vergilerimiz ve risk altına giren kişisel sağlığımız üzerinden öderiz.

2013'ün sonlarında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), besi hayvanları-

mızı büyüme teşviki olarak kullanılan antibiyotiklerden arındırmak için ilk adımları atacağını duyurdu. Değişikliğin nedeni, hayvanlardan insanlara geçen antibiyotiğe dirençli bakteri tehdidi; ancak ikincil bir faydası da yiyeceklerdeki ve içme suyundaki antibiyotik kalıntılarını azaltmak olur. Bu doğru yönde atılmış önemli bir adım olsa da FDA'ya (ve endüstriye) baskı yapmamız gerek; çünkü yaptırım olmazsa, üreticiler besi hayvanlarında "hastalık tedavi etmek için" benzer miktarda antibiyotik kullanabilir.

İş antibiyotiklerle de bitmiyor. Gıda üreticilerinin saptanabilir düzeyde iç parazit ilacı, dış parazit ilacı ve hormon içeren gıdaları satmalarına izin veriliyor. İlginç bir şekilde, testosteron ve östrojen gibi bazı hormonlar için belirlenmiş sınırlar yok çünkü Dünya Sağlık Örgütü yönetmeliğinde şu ifade var: "Bu maddenin, iyi hayvancılık uygulamalarına göre büyüme teşviki olarak kullanılmasından kaynaklanan kalıntıların insan sağlığı için tehlike oluşturması muhtemel değildir." Bu bizim için uygun bir standart mı şimdi?

❖

Yeni antibiyotiklerin geliştirilme şeklinin de elden geçirilmesi gerekiyor. İlham almak için bir yüzyıl kadar geriye bakabiliriz. Erken dönem mikrop kuramının öncüsü Paul Ehrlich, frengi için adeta "sihirli tedavi" olan Salvarsan'ı (arseniğin daha güvenli bir türevi) bulana kadar yüzlerce bileşikle deney yapmıştı. Salvarsan sadece o işe yarıyordu; başka hiçbir şeye değil. Cildinizde bir çıban çıktığında, birçok bakteri kapmış olabilirsiniz ama hemen her zaman enfeksiyonda tek bir mikrop baskın olur. Tedaviniz dar tutularak o mikroba yöneltilebilirse iyileşirsiniz.

Fakat ilaç firmaları seksen yıla yakın süredir, birçok mikrop türünü öldüren "geniş spektrumlu" maddeler arıyor. Bu yaklaşımın birçok avantajı var. Birisi hasta olduğunda (zatürre, idrar yolu enfeksiyonu veya enfekte bir yara), doktor olası tüm kötü unsurları öldüren bir ilaçla hemen tedaviye başlayabilir. Bazen olduğu gibi eğer tek ilaç her şeyi kapsamıyorsa, ardından ikincisi ve nadiren de üçüncüsü eklenebilir. Bu çoğunlukla işe yarar. Ancak antibiyotikler ne

kadar geniş kapsamlı olur ve ne kadar çok kullanılırsa, yerleşik bakterilerimiz üzerindeki ikincil etkileri o kadar büyük olur.

Dar spektrumlu ilaçlarla ilgili iki sorun var. Birincisi, onlardan çok az var. Onları yaratmamız ve test etmemiz gerekiyor. Eğer *Streptococcus pneumoniae*'ye özgü bir antibiyotik istiyorsak, o organizmada öyle bir hedef belirlemeliyiz ki başka hiçbir bakteride olmasın veya hiç değilse çok azında olsun. *Staph aureus* için de aynısı geçerli.

İkinci olarak da, insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların çoğuna yol açan otuz-kırk türün her biri için bir antibiyotiğimiz olsa bile, herhangi bir vakada hangisini kullanacağımızı bilemeyiz. Öksüren bir hasta, üzerinde "*Streptococcus pneumoniae* ile enfekte oldum" yazan bir tabelayla gelmiyor. Şu anda tanılama testlerimiz yavaş; sonuçların çıkması günler sürüyor. Doktorların, belirli organizmaların kimyasal imzalarını arayacakları kan, balgam, solunan hava veya idrar örneklerini incelemelerini sağlayacak hızlı testlere gereksinimleri var. O bilgilerle, doktorunuz bir formüle ulaşabilir ve durumunuz için en iyi dar spektrumlu etkeni seçebilir.

İyi haber şu ki, dar spektrumlu etkenler geliştirmenin nispeten basit olması gerekiyor. Her seferinde tek bir organizmayı hedef alıp, kimyasallar ve hatta bakteriyofajlar (bakteri yiyen virüsler) ile deney yapmamız gerekebilir. Trilyonlarca üretilebilen bakteriyofajlar, antibiyotiklerle aynı işi yapıyor ve milyarlarca yıldır bakterilerle savaşıyorlar (ve onlarla birlikte yaşıyorlar). Şu anda, fajlara benzer bir ilaç türü geliştiren bir şirkete danışmanlık yapıyorum, çünkü bunun bizi yeni bir dar spektrumlu etken cephaneliğine ulaştıracağına inanıyorum.

Ayrıca on yılı aşkın geçmişi olan genomik biliminden faydalanabiliriz. Belli başlı tüm bakteriyel insan patojenlerinin genetik dizilimlerini deşifre ettik. Her organizmada hangi genlerin bulunduğunu ve ürettikleri ürünlerin olası yapılarını, sanki gömülü bir hazineye götüren bir haritamız varmış gibi biliyoruz. *S. pneumoniae*'ye özgü genleri arayabiliriz. Belirli enzimlere özgü engelleyiciler (inhibitörler) bulabilir ve "tasarlanmış" bir antibiyotik yaratabiliriz.

Kötü haber ise bu yeni ilaçların pahalı olacak olması. Üreticile-

rin masraflarını karşılayabilmesi için, nispeten az sayıda insanda kullanılan beş ila on günlük dar spektrumlu her antibiyotik kürünün fiyatının binlerce dolar olması lazım; halbuki bugün geniş spektrumlu ilaçların fiyatı yüz doların altında, on dolarlar düzeyinde. Mevcut ekonomik modelimiz göz önüne alındığında, bu uygulanabilir değil. İlaç endüstrisi milyonlarca insanın yıllar boyu her gün kullanacağı ilaçlar (yüksek tansiyonun, diyabetin, kalp hastalığının tedavisine ve önlenmesine yönelik haplar gibi) ya da kanser hastaları için aşırı pahalı ilaçlar geliştirmeye odaklanıyor.[8]

Tanılama açısından son zamanlarda önemli ilerlemeler oldu. Şu anda geliştirilme aşamasında olan yeni tanı testi panelleri, belirli unsurları tanımlayarak viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında çok daha iyi ayrım yapabiliyor.[9] Ayrıca konağın bağışıklık yanıtlarını, soruna neden olan organizmanın belirteci olarak kullanan yeni bir tanılama sınıfı da piyasaya sürülüyor.[10] Bunların ikisi de başlangıç aşamasında ama yaygın kullanımlarına giden yol açık. Tek sorun para.

Fakat daha iyi tanılamaya ve dar spektrumlu antibiyotiklere olan gereksinimi göz ardı etmek uzun vadede daha pahalıya patlayabilir. Şayet yaşamın erken döneminde antibiyotik almak obezite, çocukluk diyabeti, astım ve diğer bozuklukların bir kısmına yol açıyorsa, çekilen acılar ve kaybolan yıllar bir yana, bu hastalıkların yaşam boyu maliyeti dolar cinsinden nedir?

Ya şimdi önlemek için öderiz ya da sonra tedavi etmek için öderiz. Önerdiğim ilaçlar ve tanılamalar, gelecekte hemen herkes için değeri olan kamu malları olacak. Bu biraz yol yapımına benziyor. Diyelim ki Los Angeles ile Phoenix arasında bir otoyola ihtiyacımız var. Kimsenin bütçesi onu tek başına yaptırmaya yetmez ama vergiler üzerinden hep birlikte yaptırırsak, Interstate-10* karayolumuz olur. Böylece orada yaşayanlar için yaşam kalitesi epeyce yükselir ve geri kalanlarımızdan bazıları da isterse günün birinde çölü yüksek hızla aşabilir. Benzer şekilde, gereksinim duyduğumuz tanılama

* ABD'deki I-10 otoyolu, Pasifik kıyısındaki Kaliforniya'dan, Atlantik kıyısındaki Florida'ya kadar uzanır. –*ç.n.*

ve tedavileri oluşturmak için ulusal veya uluslararası bir girişime ihtiyacımız var. Oldukça yoğun bağlantılı bir dünyada yaşıyoruz. Çin'in antibiyotik kullanımının ABD'den bile yüksek olduğunu öğrendiğimde şok olmuştum.[11]

Kişisel ve kurumsal değişikliklerin yararının dokunabileceği bir diğer aşırı kullanılan tıbbi uygulama ise sezaryen. Çocuk doğurma çağında bir kadınsanız, seçime bağlı sezaryenlere olan gereği dikkatlice sorgulayın. Bebeğiniz için en iyisi bu mu? Doktorunuza mutlaka gerekli olup olmadığını sorun. Elbette ki doktorunuz bebeğinizin veya sizin yaşamınızı kurtarmak için acil sezaryene gerek olduğunu söylerse, o zaman tereddüt etmeyin.

Geçenlerde kızı doğum yapmak üzere olan bir arkadaşımla konuştum. Duruşumu biliyordu. "Ve unutma, sezaryen yok..." dedim konuşmamızın sonunda.

"Sadece mutlaka gerekliyse," diye onayladı. "Eğer sezaryen olursa, vajinayı gazlı bezle silerek mikropları bebeğe kendimiz aktaracağız."

Vajinayı gazlı bezle silme tekniği, eşim Gloria'nın Porto Riko'da üzerinde çalıştığı bir uygulama. Fikir basit. Sezaryenle dünyaya gelen bebek annenin vajinasından mikrop alma şansını kaçırdığından, işlem yapay olarak yapılabilir. Anne veya yardımcı bir kişi, vajinadaki bakteri yüklü salgıları bir gazlı bezle toplar ve ardından, doğumdan hemen sonra, bebeğin cildini ve ağzını nazikçe temizler. Vajinal doğumla tam olarak aynı şey değil ama mikrobiyolojik olarak doğru yönde atılmış bir adım.*

Gloria'nın tekniğinin veya bu tekniğin bazı varyantlarının önümüzdeki yıllarda standart uygulama haline gelebileceğine inanıyorum. Bu, tekniğin mükemmel olduğu veya yeni sorunlara yol açmayacağı anlamına gelmez. Birkaç bebek annelerinden enfeksiyon kapabilir. Bunlar her durumda gerçekleşebilir ama hep gazlı bez tek-

* Vajinal tohumlama (*vaginal seeding*) olarak da adlandırılan bu tekniğin gerekli olup olmadığı hâlâ tartışmalı bir konu (mikrop eksikliğinin nedeni, bebeğin doğum kanalından geçmemesi değil, annenin antibiyotik alması olabilir), dolayısıyla uygulamanın potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden fazla olduğunun kanıtlanması için kapsamlı araştırmalar yapılması gerekiyor. –*ç.n.*

niğinin onlara neden olduğu kuşkusu olacaktır. Annelerde potansiyel patojen taraması yapılması gerekir ve eğer sezaryenle doğanlara rutin olarak gazlı bez tekniği uygulamaya başlarsak, uzun dönem de dahil olmak üzere tüm zaman dilimlerinde sonuçları izlememiz gerekecek. Belki bir gün annenin hangi organizmalarının çok önemli olduğunu anlarız ve sadece onları bebeğe veririz, ama bundan kuşkuluyum. Bence çoğu, çeşitliliği ve bolluğuyla faydalı olabilir.

Bu arada, sağlık hizmeti sağlayıcıları yavaş yavaş değişim gereksiniminin farkına varmaya başlıyor. Sonuçlar hakkında daha fazla şey öğrendikçe, doktorların sezaryeni savunma konusunda daha temkinli davranacaklarını tahmin ediyorum. Artan verilerle, hastaneler ve sigorta şirketleri yüksek sezaryen oranlarını kabul etmekte daha isteksiz olacak. Bir gün, seçmeli bir sezaryene atfedilen bir derde (belki obezite veya gençlik diyabeti ya da otizme) yakalanan bir çocuğun ebeveyni, yanlış uygulama nedeniyle doktora ve hastaneye dava açacak. Bu gerçekten insanların dikkatini çekecek. Şu anda dava edilme korkusu bir şeyi "yapmamak"tan kaynaklanıyor: röntgen çekmemek, antibiyotik reçete etmemek, sezaryen yapmamak. Yakında, gereksiz ve gerekçesiz olarak yapılanlar nedeniyle dava edilme korkusu olacak. Korku, büyük dengeleyicilerden biridir.

❖

Kaybettiğimiz mikroplardan söz ederek ülkeyi dolaşırken, birçok insan bana probiyotikler hakkında ne düşündüğümü soruyor. Övüldükleri kadar var mı? Onları ne zaman ve hangi durumlarda almak gerek?

Birkaç yıl önce, meslektaşlarımdan biri (60'larının ortasında sağlıklı bir kadın) karnının alt kısmındaki ağrıyla iki büklüm halde uyanmış. Ateşi varmış ve ameliyat gerekebileceğinden endişelenmiş. Ama kan testleri ve röntgenlerden sonra, bağırsağın alt kısmında iltihaplanma yani divertikülit tanısı konmuş. Bu, özellikle ileri yaştaki insanlarda nispeten sık rastlanan bir durum ancak kimse neyin sebep olduğunu tam olarak bilmiyor.[12] Çoğu zaman hastaneye yatış gerekli oluyor; genellikle bir süre yemek yemeyerek, bağırsak-

ları dinlendirerek ve bir kür antibiyotik alarak geçiyor.

Neden antibiyotik? Çünkü işe yarıyor. Geleneksel açıklama, genel bağırsak "florası" veya belirli ancak tanımlanmamış kötü unsurlar baskılanınca, iltihaplanmanın azaldığı şeklinde. Bu muhtemelen doğru ama ayrıntılar hâlâ eksik.

Meslektaşımın durumunda, korkunç acı beş ayrı kez geri gelmiş. İçinde korkunç bir şeylerin olmasından korkmuş. Beşinci nöbetten sonra bir gastroenteroloğa danışmış; o da bir probiyotik almasını önermiş. Artık her gün alıyor ve son iki yılda hiç nöbet geçirmedi.

Tesadüf mü? Belki öyle, belki de değil. Bana hikâyesini çok sonra anlattığında, bir probiyotiğin onun durumunda işe yaradığını duyduğuma sevindim. Muhtemelen, içtiği kültürler bağırsaklarında bir nevi mikrobiyal dengeyi değiştirmişti. Ama gerçek şu ki, eğer öyleyse, onların etki mekanizmalarını açıklayamayız çünkü insan bağırsağının iç dinamiğini doğrudan göremiyoruz.

Meslektaşımın başarı öyküsüne rağmen, market raflarını, eczaneleri ve sağlıklı gıda mağazalarını dolduran tüm o probiyotikleri çevreleyen birçok iddia hakkında genel olarak kuşkuluyum. Hemen hemen hiçbiri test edilmemiş. Özgür ülkemizde, probiyotik pazarlamak bir tür ifade özgürlüğü oldu. Paketler sağlığı iyiye götürmeye yönelik binbir türlü belirsiz iddiada bulunuyor; ancak çoğu durumda, içindeki maddelerin gerçekten etkili olduğunu göstermek için hiçbir titiz deneme yapılmamış oluyor.

Probiyotik tanımı geniş ama mağazalarda satılan farklı tip bakteri kültürleri de öyle. Bazen tek bir bakteri suşundan oluşuyorlar, bazen de karışım oluyorlar. Sıvı, toz veya macun olarak satılabiliyorlar. Bazen aynı olduğu belli suşlar, faydalarını öven farklı metinlerle farklı etiketler altında satılıyor. Bazı kültürler kökensel olarak süt ve süt ürünlerinden yalıtılmış oluyor. *Bifidobacter* gibi bazıları insan yavrularından, daha başkaları da insan yetişkinlerinden geliyor. Bolca farklı bileşim var. Burası Vahşi Batı; alan neredeyse hiç regüle edilmiyor.

Söyleyebileceğim en iyi şey, genel olarak güvenli oldukları: Onları tıpkı yemek yermiş gibi alabilirsiniz ve eğer normal, genel olarak sağlıklı bir insansanız sorun çıkma riski az olur. Peki işe yarı-

yorlar mı? Pek çok insan buna yemin ediyor, dolayısıyla bir düzeyde bazıları işe yarıyor olmalı ama hangileri olduğunu size söyleyemem.

Bir de prebiyotikler var. Canlı olan probiyotiklerden farklı olarak, prebiyotikler yararlı bulduğumuz organizmaların büyümesini tetikleyen kimyasal bileşiklerdir. Örneğin, daha önce değinildiği gibi, insan sütü doğal olarak prebiyotiklerle doludur; bunların arasında sadece bebeklerin mide-bağırsak kanalında bulunan belirli bakteriler tarafından kullanılabilen küçük şeker molekülleri de vardır. İnsan annelerin sütünde bulunmaları sayesinde, erken dönemde bağırsağı kolonize eden ilk kurucu bakterilerin büyümesi için seçilim uygularlar. Kimyagerler bunları ve ilgili formülasyonları, insanların bağırsaklarında zaten bulunan bakterileri tetikleyici prebiyotikler olarak kullandılar.

Sinbiyotikler ise probiyotikler ile prebiyotiklerin karışımlarıdır. Prebiyotik, probiyotiğin bağırsakları daha fazla sayıda ve daha uzun süre kolonize etme şansını artırır.

Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin ardında yatan fikir çekici, ancak bunların mevcut kullanım biçimleri plasebo etkisi kokuyor. Doktorlar eskiden şeker hapları veya tuzlu su enjeksiyonları ya da B12 vitamini (B12 düzeyleri normal olan insanlara) verirdi ve gerçek ilaçlar aldıklarına inanan hastalar kendilerini daha iyi hissederdi. Plaseboların, etkili olmak gibi kötü bir ünü var. Çoğu insanda işe yarıyorlar; özellikle de tutumların rol oynadığı –bel ağrısı gibi– durumlarda. Ağrı harap edici olsa da, bazen vücudun durumuna ilişkin bir fikirden öteye gitmeyebiliyor.

Bazı ürünler sizi daha iyi, daha neşeli, daha enerjik hissettireceğini iddia ediyor. Ancak bu hedef belirsiz, tanımlaması zor ve test edilmesi daha da zor. Kendinizi daha iyi hissettiğinizi nasıl anlarsınız ve daha da önemlisi, neye kıyasla?

Probiyotiklere bakmak için bir sağlıklı gıda mağazasına gittiğinizde, sırf içeri girme eylemi bile, kendinizi daha iyi hissettirecek bir şeyler aradığınızı akla getirir. Ürünü satın alarak, yardım almaya hazır olursunuz ve plasebo etkisi devreye girer.

Klinik düzeyde kör deneyler* yapılana kadar, bu ürünlerin plasebonun ötesine geçip geçmediğini bilemeyeceğiz. Katılımcılara,

hangisinin hangisi olduğu bildirilmeden, aynı görünen, kokan ve tadı aynı olan ya bir probiyotik ya da bir plasebo verilir. Çalışma, bu ikisinin sağlık üzerindeki etkilerine –eğer varsa– bakar. Ne yazık ki bu nitelikte çok az titiz deneme yapıldı. Probiyotik satarak iyi para kazanan üreticiler bu tür çalışmalar için ödeme yapmaktan kaçınıyor.

Bir de, probiyotiklerin belirli bir hastalığa, örneğin ülseratif kolite veya kansere iyi geleceği ya da gribin geçmesini hızlandıracağı şeklinde bir iddia var. Bu iddiaların sınanması, doğaları gereği, daha kolay. Ancak dikkatle yürütülen denemelerin çok azı etki yaptıklarını gösteriyor.

Nedenini anlamak zor değil. Ülseratif kolit gibi bazı hastalıkların bireylerde ve hastalar arasında değişkenlik gösteren bir seyri olur. Bir çalışmada, varyasyonu ortaya çıkarmak ve önemli herhangi bir etkiyi görmek için çok sayıda, belki yüz veya daha fazla hasta olması gerekir. Bu da pahalıya gelir.

Probiyotikleri reddetmiyorum. Aslında, gelecekte hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde çok önemli olacaklarını düşünüyorum, ancak işe yararlıkları konusunda çok daha güçlü bir bilimsel temele sahip olmamız gerekiyor.[13] Tam olarak hangi organizmaları vücudumuza geri koymalıyız? Belki sizin kayıp bakterileriniz benimkilerden farklıdır. Sizde hangisinin bastırıldığını veya yok olmak üzere olduğunu nasıl bilebiliriz? Antibiyotikler bazı mikropları bastırdığı veya yok ettiği için, gerekli antibiyotik kürüne eşlik eden standart uygulama olarak insanlara önümüzdeki yıllarda probiyotik vereceğimizi tahmin ediyorum. Ama önce hangi mikroplarla uğraştığımızı anlamalıyız.

❖

Peggy Lillis'in *–C. diff* enfeksiyonundan ölen şu sağlıklı kadının– trajik hikâyesini hatırlıyor musunuz? Bu korkunç sorun azalmadan

* Kör deneylerde, katılımcılarda olumlu veya olumsuz beklentiler yaratabilecek –dolayısıyla sonuçları etkileyebilecek– olan bilgiler deney sonuna kadar onlardan saklanır. *–y.n.*

devam ediyor ama son zamanlarda yeni bir teknik, hastalığı nükseden kişilerin tedavisinde dikkate değer bir başarı gösterdi.

Dışkısal mikrobiyota nakli olarak adlandırılan bu teknik, dışkının bir kişiden diğerine bilinçli şekilde aktarılmasıyla uygulanıyor. Elbette bu işlemin düşüncesi bile tiksindirici ama özellikle tekrarlayan *C. diff* enfeksiyonları olan kişilerde hayat kurtardı.

Bu tedaviyi uygulamak için doktor sağlıklı bir kişiden taze dışkı örneği alır. Bu kişi hastanın bir akrabası ya da dışkısı halihazırda birçok insana yaramış başka bir "iyi" donör olabilir. Doktor bir tuz çözeltisi içinde örnekten bir bulamaç yapar ve daha sonra elde edilen opak kahverengi sıvıyı *C. diff* enfeksiyonu olan hastaya verir. Plastik bir tüple veya endoskopla burundan mideye veya onikiparmak bağırsağına gönderilir; ya da diğer yönden kolonoskopi yoluyla veya rektumdan lavman olarak iletilir.

Uygulama iğrenç görüntüler çağrıştırsa da işe yarıyor. Birçok doktor bunu birkaç yıldır yapıyor ve 2013'te, çok okunan *New England Journal of Medicine* dergisinde Hollanda'da yapılan çok önemli ve dikkat çekici bir çalışma yayımlandı.[14] Araştırmacılar, tekrarlayan *C. diff* enfeksiyonu olan hastalarda randomize bir klinik çalışma yürütmüştü. Katılımcılara geleneksel şekilde antibiyotiklerle ya da dışkısal aktarımla tedavi olma şansı sunulmuştu. İlaç alanlarda iyileşme oranı %31 iken, dışkısal aktarımı seçenlerde %94 olmuştu. Aradaki fark bu kadar büyük olduğundan, geri kalan katılımcılara standart tedaviyi uygulamak etik olmayacağı için deneme durdurulmuştu.

Titizlikle yürütülmüş bu sağlam deneme, *C. diff* yüzünden ya da başka bir nedenle bağırsak ekosistemi zarar görmüş insanlara mikropları geri kazandırmanın iyi bir ilaç olabileceğine ilişkin bir "ilke kanıtı" (*proof of principle*) oluşturmuş oldu. Bu kanıtla, araştırmacılar artık etkin "bileşeni", yani hastalığı tersine çevirmek için gereken mikrobu veya mikrop grubunu bulma denemeleri yapabilirler. Pek çok farklı "donör" kullanıldığında neredeyse her seferinde başarı elde edilmesi, kilit bileşenlerin hepimiz için ortak olduğunu gösterir. Tek bir organizma grubu olabileceği gibi, ikamelere izin verilen değişken bir grup da söz konusu olabilir – A sütunundan ve

B sütunundan birer seçim yapabildiğiniz Çin lokantalarında olduğu gibi.

Hollanda'da yapılan araştırmanın ve ondan önce Dr. Alexander Khoruts ve Dr. Lawrence Brandt gibi öncüler tarafından yapılan çalışmaların bir diğer büyük yararı ise dengesiz bir bağırsak ekosisteminin rol oynayabileceği diğer hastalıklar için (iltihaplı bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı ve hassas bağırsak sendromu gibi) potansiyel tedaviler olarak dışkısal aktarımı ve onun gelecekteki varyasyonlarını ortaya koymuş olmalarıdır. Ayrıca, bunun obezite ve muhtemelen otizm de dahil olmak üzere çeşitli immünolojik bozuklukları tedavi etmek için kullanılabileceğini düşünmek de abartılı olmaz.[15] Bu sorunların kökünde düzensiz bir bağırsak mikrobu topluluğu varsa, dışkısal aktarım yoluyla düzeni geri kazandırmak bir çözüm olabilir.

Hollanda çalışmasından sonra, çaresiz birçok insan evde lavman yoluyla "kendin yap" tarzı dışkısal aktarımlara başladı. Kimsenin zarar görüp görmediğini ya da kaç kişiye yarar sağladığını bilmiyoruz. 2013 yılında işlemi yapan doktorlar, güvenliği garantilemek için tasarlanmış bir dizi regüle edici sınırlamaya bağlı kalmaları için FDA tarafından uyarıldı. Kararın oldukça makul olduğuna inanıyorum.[16] Tıp tarihi, çok iyi görünen bir şeye fazla büyük bir coşkuyla kucak açmanın sonucunda ciddi zararların doğduğu çok sayıda durumdan yara aldı, DES veya talidomid vakalarında olduğu gibi. Bu, biyolojik materyallerin bir kişiden diğerine aktarımı söz konusu olduğunda özellikle önemli. AIDS ve hepatitin kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşması bize tehlikeyi hatırlatıyor. Ancak saf probiyotik bakteri kültürleri verebilseydik, insandan insana bulaşma sorunları ortadan kalkardı.



Şimdi çoğu çocuğun, onlara gereken mikropların tamamı olmadan büyüyor olabileceğini düşünün. Geri kazandırılacak mikropları nereden bulabiliriz? Belki gelişmekte olan farelerdeki mikrobiyota derleme modelleri bize temel ilkeleri öğretebilir.[17] Dünya üzerinde

insanların antibiyotiğe maruz kalmadığı yerler var mı? Eğer varsa, belki bağırsak bakterileri bütünüyle el değmemiş olabilir. Belki onları ilaca çevirebiliriz. Belki antibiyotiklere, antiseptiklere ve modern yaşamın donanımlarına en az maruz kalan dünya vatandaşlarının, Amazon'un derinliklerinde veya Yeni Gine'nin dağlık bölgelerinde yaşayan insanların dışkısı, mikrop aktarımları için bize gereken şeydir. Acaba onların mikropları bizimkilerden farklı mı?

Gloria Venezuela'da bazı yanıtlar buldu. 2008'de bir ordu helikopteri pilotu uçsuz bucaksız High Orinoco cangılında küçük bir köy görmüştü. Köy hiçbir haritada görünmüyordu. Yerli halkın dilini bilen bir çevirmenin de içinde bulunduğu helikopter oraya inmişti. Onlara dostları olduklarını ve hükümetin ilaç getirmek istediğini söylemişlerdi. Yerliler daha önce gökyüzünde helikopter gördüklerini ve diğer köylerde bulunan kendi kabile üyelerinden *medicina* (İspanyolca "ilaç") sözcüğünü duyduklarını anlatmışlardı. Ama kendi kabilelerinden olmayan insanları daha önce hiç görmemişlerdi.

Ekip küçük köyü incelediğinde iki metal nesne bulmuştu: bir pala ve bir teneke kutu. İnsanlar bu nesneler için diğer yerlilerle takas yapmış ve *medicina*'nın gücü hakkında birşeyler öğrenmişlerdi. Talihsizliklerden nasiplerini almış olduklarından, ekipten ilaç istemişlerdi.

Köylülerin dış dünyayla teması kaçınılmazdı ve bence Venezuela hükümeti onları aşılamakla iyi bir karar vermişti. Kızamık ve grip eninde sonunda köye gelip ölümcül olacaktı. Bu nedenle, çok sayıda izin alınarak ve etik kurul onaylarıyla, bir sağlık ekibi daha sonra geri dönmek için düzenlemeler yapmıştı. Gloria köylülerden inceleyebileceği örnekler istenmesini rica etmişti. Aşılama ve enfeksiyon tedavisi için hazır durumdaki doktorlar ve sağlık çalışanlarıyla birlikte köye döndüklerinde, her yaştan 35 köylüden ağız ve ön kol deri sürüntüleri ve 12 köylüden de dışkı örnekleri almışlardı. Venezuelalı yetkililer ve Gloria'nın yirmi yılı aşkın süredir birlikte çalıştığı Amazonas Eyaleti'ndeki müfettişler ve kurumlarla yakın işbirliği sayesinde, bu sürüntüler dikkatli bir şekilde incelenmek üzere laboratuvarına gönderilmişti.

O örnekler ne büyük bir hazineydi. Gloria artık, yazılı dilin, matematiğin ve modern dünyayla temasın olmadığı, esasen Taş Devri'nden kopup gelmiş insanların yerleşik mikroplarına sahipti. Onlar hiç antibiyotik kullanmamışlardı. Mikropları, bir anlamda, yaşayan fosillerdi. Dışkı örnekleri kesinlikle benzersizdi ve de paha biçilmezdi.

Birkaç yıl sonra, örneklerden DNA çıkarılmış ve dizilenmiş durumdaydı. Bir sabah New York'taki evimizin salonunda, Gloria ile araştırmacı arkadaşları Rob Knight ve José Clemente dışkı örneklerinin en son analizlerini inceliyordu.[18] 12 Amerika Yerlisinin bağırsaklarındaki mikrop popülasyonlarının rengârenk çizimlerini, Colorado'dan 157 temsili genç yetişkin ve ailelerininkilerle karşılaştırarak gürültülü bir şekilde, üç ayrı aksanda (İspanyol, Kivi [Yeni Zelandalı] ve Venezuelalı) tartışıyorlardı. José'nin bilgisayarında grafikler birbiri ardına beliriyordu.

Farklılıklar keskin ve neredeyse paradoksaldı. 157 Kuzey Amerikalı'nın kendilerine özgü sadece birkaç taksonu varken, 12 Amerika Yerlisinde ABD'li katılımcıların çoğunda olmayan yüzden fazla benzersiz tür mevcuttu. Ayrıca yerlilerin takson sayısı ABD'lilerinkinden açık ara daha fazlaydı, taşıdıkları türlerin çoğunun az sayıda temsilcisi olsa da. Bu asimetri nasıl açıklanabilir? Bir yoruma göre antibiyotiklere, tıbbi tedaviye ve elbette modern yaşamın diğer yönlerine maruz kalma sonucunda, onların taşıdıkları mikropların çoğunu biz kaybettik.

Yaklaşık yirmi yıllık hipotezimi destekleyen önemli kanıtlar burada da vardı. Grafikler görsel olarak güzeldi ve kontrastlar netti. İki popülasyondan alınan örnekler arasındaki başlıca farklılıkları görmek için karmaşık istatistiksel analizlere gerek yoktu. Bizde eksik olan bu kadim mikroplar, çocuklarımıza şu anda musallat olup da köylülerde rastlanmayan çağımızın hastalıklarından korunmak için günün birinde kullanılabilir. İleride bu mikropları bebeklerimize geri vererek, çağımızın doğurduğu boşluğu doldurabiliriz.

Dışkısal aktarımın anafikri, kayıp mikropları bir şekilde geri kazandırmaktır. Söz konusu mikroplar uzak yerlerden de alınmış olabilir, kendi ailenizden de. Hayatları boyunca pek fazla antibiyotik almamış büyükannelerin torunlarına bakterilerini verdiğini hayal edebiliyorum.

Gelecekte bebeklerin yeni bir tür tetkikten geçebileceğini düşünüyorum. Birinci ay kontrolü için doktor, bebeği kakası ve idrarıyla birlikte muayene edecek. Laboratuvarda bakterilerin genetik dizileme işlemi yapılacak ve sayılacaklar; idrar ise belirli metabolitler için analiz edilecek. Doktor şöyle bir açıklama yapacak: Bebek iyi durumda ama *Bifidobacterium* takviyesi alması gerekiyor. Başka bir bebek için ise *Allobaculum* gerekebilir; üçüncüsüne de *Oxalobacter* lazım olabilir. Böylece doktor, baktığı çocuk için en uygun olan kültürü formülerden* seçecek. Daha başka bir çocuk için ise kültürlerin bileşimi muhtemelen farklı olacak.

Belki de bu mikroplar annenin meme ucuna sürülecek ki bebek onları anne sütüyle alabilsin. Ya da belki bazı *Oxalobacter* hücreleri ve bu mikrobun sevdiği ama bizim sindiremediğimiz bir besin olan oksalat içerikli özel bir doz mama verilecek bebeğe. Böyle bir "sinbiyotik" yaklaşım, suşun tutunmasına yardımcı olur: prebiyotikli probiyotik. Bunlar rasgele organizmalar değil. NYU'daki laboratuvarımda onları ve insanlarla olan ilişkilerini tek tek inceliyoruz.

1998'de *British Medical Journal* dergisindeki bir yazımda, kaybolan bir organizma olan *H. pylori*'yi günün birinde çocuklarımıza geri vereceğimiz öngörüsünde bulunmuştum.[19] O zamandan beri bu fikrin dayanakları derinleşti ve kaybolan organizmaların listesi uzadı. Ancak bunlar keşif sürecinin ilk günleri; mekanizmaların işleyiş biçimlerinin çoğu hâlâ birer sır.

* Reçete edilecek ilaçların ayrıntılarını veren liste. *–ç.n.*

Sonsöz

ON DOKUZUNCU YÜZYILIN SONLARINDA ve yirminci yüzyılın başlarında Karl Benz, Henry Ford ve diğer otomotiv mucitleri insan yaşamına muazzam bir katkı yaptı. İçten yanmalı motoru icat ettiler, mükemmelleştirdiler ve seri üretim yaptılar. Arabayla işe gitmemizi, büyük yükler taşımamızı, tatile çıkmamızı, dünyayı keşfetmemizi ve çok daha fazlasını sağlayan bir makine bu. Sonuç olarak insan varoluşu değişti: Birbirimize daha çok bağlıyız, daha uzun menzilde savaşabiliyoruz, farklı etnik köken ve kültürlerden insanlarla tanışabiliyoruz.

İçten yanmalı motorun bir dizi yeni soruna yol açtığını veya halihazırda sahip olduğumuz sorunları daha da kötüleştirdiğini zaten biliyoruz: hava kirliliği, araçla adam öldürme, trafik sıkışıklığı. Belki de Ford bunları öngörmüştür; niyetlenilenler onlar olmasa da akla gelmiş olabilirler. At arabalarının olduğu şehirlerde trafik tıkanıklıkları vardı ve her yandaki at pisliği de pek hoş değildi. Dolayısıyla içten yanmalı motorun yaygınlaşmasını izleyen sorunların çoğu, bilinenin uzantılarıydı.

Yüz yıl kadar önce birisinin Henry Ford'a insanların her araba kontağı çevirişinde, Grönland'daki buz örtüsünün biraz eriyeceğini söylediğini düşünün.[1] Kavranması olanaksız olurdu ve Ford muhtemelen bunu hemen reddederdi. Ya birisi aynı şeyi otuz yıl önce *size* söyleseydi? Belki siz de bunun saçma olduğunu düşünürdünüz. O iki konu nasıl ilişkili olabilir ki? Yine de bağlantısız olanın nasıl bağlantılı hale geldiğini biliyoruz. Bu, başarılı icatlarımızın "makroekolojimizi" yani gezegenimizin durumunu nasıl dönüştürdüğünün bir örneği.

Benim anlattığım hikâye ise antibiyotik ve sezaryen gibi iyi niyetli ve kuşkusuz hayat kurtaran önlemlerle "mikroekolojimizi" nasıl değiştirdiğimizi konu alıyor. İçimizde yaşayan yerleşik mikroplardaki değişimin korkutucu sonuçları, küresel ısınmanın Ford'a görünebileceği kadar yabancı görünebilir. Ama şimdi, "Yeryüzü" hareketinin* başlamasından kırk küsur yıl sonra, nihayet bu değişiklikleri düşünmeye ve ele almaya hazır olduğumuzu düşünüyorum.

Bu hikâyedeki olumsuz etkilerin derinliği, küresel ısınmayla ilgili olanlardan daha az olmayabilir ve söz konusu etkiler aslında daha kısa bir zaman diliminde işliyor olabilir. Antibiyotikleri veya sezaryenleri yasaklamak istiyor değilim, kimsenin otomobilleri yasaklamayı önermeyeceği gibi. Sadece daha akıllıca kullanılmalarını ve en kötü yan etkilerine karşı panzehirlerin geliştirilmesini istiyorum. Geriye dönülüp bakıldığında gerçek hep barizmiş gibi görünür. İnsanlar güneşin dünyanın etrafında döndüğünü veya dünyanın düz olduğunu nasıl gerçekten düşünebildi ki? Yine de dogmalar güçlü olur ve yandaşlarına hatasızmış gibi gelir.

"Antibiyotiklerin bariz faydalarının yanı sıra biyolojik bir bedeli var mı?" sorusu ortaya atıldığı anda bile ufuk değişmeye başlıyor. Yanıt tabii ki, güçlü antibiyotiklerimizin dost bakterilerimizi etkileyebileceğidir. Günümüzde doğumların üçte birinin veya yarısının eski yollarla değil de modern yöntemlerle gerçekleşmesinin elbette birtakım etkileri olabilir. Elbette, doğal mikrobiyal yerleşimcilerimizi kasıtlı olarak ortadan kaldırmanın karmaşık sonuçlara yol açması muhtemeldir.

Bundan kaçış yok. Kadim mikroplarımızın burada olmasının bir nedeni var; biz böyle evrildik. Onları değiştiren her şeyin bize potansiyel bir bedeli var. Onları çok değiştirdik. Bedeller çoktan geldi, ancak onları daha yeni fark etmeye başlıyoruz. Artacaklar.

Köklü bir değişimin zamanı geldi. Fakat değişim vakit alır; kayıpların tersine çevrilmesi ise daha da uzun sürer. Küresel ısınmada

* 22 Nisan 1970'te ABD'de 20 milyon kişinin katıldığı bir protestoyla başlayan, iklim değişikliği ve çevre kirliliği gibi konulara dikkat çekmek için her yıl bütün dünyada çeşitli etkinliklerin düzenlendiği Yeryüzü Günü'ne atıfta bulunuluyor. –*ç.n.*

olduğu gibi, statükonun "sabitlenmesi" riski var. Yine de ben iyimserim. İnsan mikroekolojisindeki değişimler sadece yüz yıldan, özellikle de son yetmiş-seksen yıldan beri devam ediyor. Bu, insanlık tarihinin bütününde göz açıp kapatana kadar geçen bir süre. Hızlı gelen değişim, aynı hızla uzaklaşabilir.

Deyim yerindeyse, bir kavşakta bulunuyoruz. İşimize yarayan ama istenmeyen sonuçları olan ilaçlarımız ve uygulamalarımız var. Güçlü etkenlerin her türünde, istenmeyen sonuçlar hep olur; dolayısıyla bu bir sürpriz olmamalı. Ancak dikkate almamız gereken uyarı işareti şu ki, alışılmadık olaylardan bahsetmiyoruz. Çocuklarımızı tehlikeye atan uygulamalar modern sağlık hizmetlerinin merkezinde yer alıyor.

Korkunç hastalıklarla mücadelede ve onları yok etmede epeyce somut ilerleme kaydettik. Ama belki artık çabalarımız zirveye ulaştı da, keşfin meyveleri, sindirilemeyen ve zehirli tohumlarını bıraktı. Bir şeyler yapmalıyız çünkü sonuçlar bizi yutmaya başlıyor; üstelik önümüzde daha güçlü fırtınalar var.

Yine de birçok farklı çeşit çözüm var. Bazılarının birlikte uygulanmasıyla, iki yaklaşımın etkilerini birleştiren sinerjiler de ortaya çıkabilir, hem sezaryeni hem de antibiyotiği azaltmak ve böylece kaybolan organizmaları geri kazanmak gibi. Çocuklarımızın ve onların çocuklarının geleceği için bunları ciddiyetle uygulamaya başlamamızın zamanı geldi.

—

Notlar

1. Çağımızın Salgınları

1. Antik çağlarda, çocukların üçte biri ila yarısı beş yaşını göremezdi (bkz. T. Volk ve J. Atkinson, "Is child death the crucible of human evolution?", *Journal of Social, Evolutionary and Cultural Psychology* 2 [2008]: 247-60). Çocuklukta ölüm oranları 19. yüzyıl boyunca da yüksek olmayı sürdürdü. 1900 yılında bile, bazı ABD kentlerinde çocukların %30 kadarı ilk yaşgününden önce vefat etmişti (bkz. R. A. Meckel, *Save the Babies: American Public Health Reform and the Prevention of Infant Mortality*, 1850-1929 [Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990]). 20. yüzyıl itibariyle, iyiye giden halk sağlığı devasa bir fark yaratmaya başladı; çocuk ölümleri 1915'te 100/1000 civarındayken, 1995'te 10/1000 civarındaydı (*Morbidity and Mortality Weekly Report* 48 [1999]: 849-58). Çocuk ölümü oranları son yarım yüzyılda da düşmeyi sürdürdü (G. K. Singh ve S. M. Yu, "U.S. childhood mortality, 1950 through 1993: trends and socioeconomic differentials", *American Journal of Public Health* 86 [1996]: 505-12).
2. Her ne kadar artan vücut kütlesi nihayetinde harcanandan daha fazla kalori alımının işareti olsa da, obezite karmaşık bir meseledir. İnsan metabolizması açısından tüm besin kalorilerinin eşit olup olmadığı tartışmalıdır. Fiziksel ve psikolojik stres ile uykusuzluk gibi meseleler, besin alımını (*artırarak*) etkileyebilir. Egzersiz yapmamak, kalori tüketimi üzerindeki doğrudan etkisiyle orantısız olarak kilo alımında rol oynayabilir. Annenin sigara kullanması, doğum öncesi ortam, hormon aksatıcılar ve tuzlu gıda bağımlılığının hepsi de nedenler olarak öne sürülmüştür ve hatta kimyasal toksinlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (P. F. Baillie-Hamilton, "Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic", *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 8 [2002]: 185-92).
3. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağı (Tip 1) diyabet istikrarlı bir şekilde artıyor (V. Harjutsalo ve diğ., "Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study", *Lancet* 371 [2008]: 1777-82). Buna rağmen, elli yılı aşan sürekli artıştan ve yakın zamandaki hızlanan

artıştan sonra, muhtemelen halk sağlığı etkinlikleri nedeniyle, görülme sıklığı düşüyor gibi görünüyor. (V. Harjutsalo ve diğ., "Incidence of type 1 diabetes in Finland", *Journal of the American Medical Association*, 310 [2013]: 427-28.) Dünya genelinde, son yıllarda Tip 1 diyabetteki yıllık artış %3 civarındaydı (P. Onkamo ve diğ., "Worldwide increase in incidence of Type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends", *Diabetologia* 42 [1999]: 1395-403).

4. T. Yatsunenko ve diğ., "Human gut microbiome viewed across age and geography", *Nature* 486 (2012): 222-27. Bu çalışmada, araştırmacılar ABD, Malawi ve Venezuela'da yaşayan insanların (Amerika Yerlilerinin) bağırsak mikrobiyotasını inceledikten sonra, küçük çocuklardaki bileşimlerin yetişkinlerdekinden önemli ölçüde farklı olduğunu buldular. Fakat çocuklar büyüdükçe, mikrobiyomları giderek yetişkinlerinkine benzer bir hal alıyordu. En önemlisi de, bunun gerçekleştiği yaş üçtü. Mikrobiyotasız bir durumdan yetişkin benzeri bir mikrobiyotaya geçiş, bütünüyle yaşamın en erken dönemlerinde yani konağın birçok işlevi gelişmekteyken oluyordu.
5. Kaybolan mikrobiyota hipotezi uzun yıllar içinde evrildi. Konuyu geliştiren kilit makalelerimden bazıları şöyle: "An endangered species in the stomach", *Scientific American* 292 (Şubat 2005): 38-45; "Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human disease", *EMBO Reports* 7 (2006): 956-60; çok seçkin bir meslektaşım olan Stanley Falkow ile birlikte, "What are the consequences of the disappearing microbiota?", *Nature Reviews Microbiology* 7 (2009): 887-94; "Stop killing our beneficial bacteria", *Nature* 476 (2011): 393-94.
6. *Campylobacter fetus*'un gizlenme mekanizmasının keşfi, neredeyse yirmi yılı aşan bir süre zarfında yürütülen aşamalı bir deney dizisiyle oldu. Kilit makalelerden birkaçı şöyle: M. J. Blaser ve diğ., "Susceptibility of *Campylobacter* isolates to the bactericidal activity in human serum", *Journal of Infectious Diseases* 151 (1985): 227-35; M. J. Blaser ve diğ., "Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections. Failure to bind C3b explains serum and phagocytosis resistance", *Journal of Clinical Investigation* 81 (1988): 1434-44; J. Dworkin ve M. J. Blaser, "Generation of *Campylobacter fetus* S-layer protein diversity utilizes a single promoter on an invertible DNA segment", *Molecular Microbiology* 19 (1996): 1241-53; J. Dworkin ve M. J. Blaser, "Nested DNA inversion as a paradigm of programmed gene rearrangement", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (1997): 985-90; Z. C. Tu ve diğ., "Structure and genotypic plasticity of the *Campylobacter fetus* sap locus", *Molecular Microbiology* 48 (2003): 685-98.
7. Ne yazık ki taksonomi sıklıkla kafa karıştırıcıdır çünkü ev kedilerimiz aynı zamanda yabani kedi türleri arasında *Felis silvestris* olarak sınıflan-

dırılmıştır; bazen *F. silvestris f. catus* olarak da geçer. Yine de bir kediye hangi adı takarsanız takın, miyavlar.

8. Kampilobakterler ile onlara verilen konak yanıtlarındaki varyasyonlarla ilgili çalışmalarımıza dayanarak, aynısını midesel kampilobakter benzeri organizma (MKBO) için de araştırmaya başladık; ona bir zamanlar *Campylobacter pyloridis* denirdi, sonra *Campylobacter pylori* oldu, en sonunda da şimdiki adı olan *Helicobacter pylori* üzerinde anlaşmaya varıldı. Bununla ilgili ilk makalelerimiz şunlardı: G. I. Pérez-Pérez ve M. J. Blaser, "Conservation and diversity of *Campylobacter pyloridis* major antigens", *Infection and Immunity* 55 (1987): 1256-63; G. I. Pérez-Pérez, B. M. Dworkin, J. E. Chodos, M. J. Blaser, "*Campylobacter pylori* antibodies in humans", *Annals of Internal Medicine* 109 (1988): 11-17.
9. *Lancet* dergisindeki makaleme (M. J. Blaser, "Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated?", *Lancet* 349 [1997]: 1020-22) yanıt olarak, David Graham editöre şöyle yazmıştı: "Tek iyi *Helicobacter pylori*, ölü *Helicobacter pylori*'dir" (*Lancet* 350 [1997]: 70-71). Bu, mevcut dönemin tipik görüşü haline geldi.
10. "Flora" insanlarda yaşayan sayısız organizmaya verilen eski addır. Onlara normal floramız derdik. Ama bakteriler bitki değildir ve hem içimizde hem de üzerimizde yaşayan organizmalar küçük ve çeşitlidir. Artık bu organizmalara "mikrobiyota" diyoruz. Mikrobiyota ile bizim aramızdaki ve onların kendi aralarındaki tüm ilişkiler ise topluca "mikrobiyom" olarak adlandırılıyor.

2. Mikrobik Gezegenimiz

1. J. McPhee, "Basin and Range", *Annals of the Former World* içinde (New York: Farrar, Straus & Giroux, 1998).
2. H. N. Schulz ve diğ., "Dense populations of a giant sulfur bacterium in Namibian shelf sediments", *Science* 284 (1999): 493-95. Fakat böylesi iri mikroplar, mikroskobik formların baskın olduğu bir dünyadaki anormalliklerdir.
3. N. Pace, "A molecular view of microbial diversity and the biosphere", *Science* 276 (1997): 734-40. Carl Woese, Norman Pace ve pek çok başka kişiye göre, bakteriler yeryüzündeki tüm canlılığın tam da kökeninde bulunur.
4. W. B. Whitman ve diğ., "Prokaryotes: The unseen majority", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (1998): 6578-83; J. S. Lipp ve diğ., "Significant contribution of Archaea to extant biomass in marine subsurface sediments", *Nature* 454 (2008): 991-94; M. L. Sogin ve diğ., "Microbial diversity in the deep sea and the underexplored 'rare bios-

phere'", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (2006): 12115-20.

5. Plastik yiyen bakteriler: T. Suyama ve diğ., "Phylogenetic affiliation of soil bacteria that degrade aliphatic polyesters available commercially as biodegradable plastics", *Applied and Environmental Microbiology* 64 (1998): 5008-11; E. R. Zettler ve diğ., "Life in the 'plastisphere': microbial communities on plastic marine debris", *Environmental Science and Technology* 47 (2013): 7137- 46.
6. T. O. Stevens ve J. P. McKinley, "Lithoautotrophic microbial ecosystems in deep basalt aquifers", *Science* 270 (1995): 450-54.
7. *E. coli*'nin resmi adı *Escherichia coli*'dir. 1885'te bu bakteriyi sağlıklı insanların dışkısında keşfeden Alman doktor Theodor Escherich ona *Bacterium coli commune* adını vermiştir. 20. yüzyılın başlarında Alman doktorun onuruna adı *Escherichia coli* olarak değiştirilmiştir. Her ne kadar insanların mide-bağırsak kanalındaki en iyi tanınan bakteri olsa da, genellikle mevcut tüm bakteriyel hücrelerin binde birinden azını temsil eder. Çoğu *E. coli* suşu zararsızdır ama birkaç farklı çeşit hastalığa yol açabilen farklı suşlar da vardır. *E. coli*'yi kültürde yetiştirmek kolay olduğundan biyoloji, biyokimya ve hücresel yaşamın genetiğini incelemek için bir model organizma haline gelmiştir.
8. 1993'te E. O. Wilson'ın o sıralar yeni çıkmış olan kitabı *The Diversity of Life* (Canlılığın Çeşitliliği) hakkında S. J. Gould'un yazdığı bir yazı *Nature* dergisinde yayımlandı. Yazıda Gould, ayrı birer sürüngenler çağı ya da memeliler çağı olmasından çok, o çağların ebedi bir bakteriler çağının kısımları olduğunu Wilson'ın kendisinin de bildiğini belirtiyordu (S. J. Gould, "Prophet for the Earth: Review of E. O. Wilson's 'The diversity of life'", *Nature* 361 [1993]: 311-12).

3. İnsan Mikrobiyomu

1. On dokuzuncu yüzyılda tanımlanan ortakyaşam (simbiyoz), tüm ömürleri ya da ömürlerinin büyük kısmı boyunca birlikte yaşayan iki (veya daha fazla) türün yakın ilişkisidir. Zararlı, etkisiz veya yararlı bir şekilde birlikte yaşama anlamlarına gelebiliyor olsa da, sadece karşılıklı yarar sağlayan ilişkileri tanımlamak için de kullanılabilir. Böyle bir ilişki içinde bulunan türlerin her birine ortakyaşar (simbiyont) denir.
2. N. Moran, "The evolution of aphid life cycles", *Annual Review of Entomology* 37 (1992): 321- 48.
3. H. Ochman ve diğ., "Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities", *PLOS Biology* 8 (2010): e1000 546.

4. Şube (filum), âlem ile sınıf arasındaki taksonomik sınıflandırmayı belirten terimdir. Tüm hayvanları kapsayan Animalia âlemi yaklaşık 35 şube içerir. Bunlar Arthropoda'dan (böcekler) Chordata'ya (omuriliği olanlar, insanlar gibi) kadar değişir.
5. Uzun süredir buna inanılıyordu ama pek çok hayvanda rahimde bile mikropların normalde bulunduğuna ilişkin kanıtlar belirmeye başlıyor (L. J. Funkhouser ve S. Bordenstein, "Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission", *PLOS Biology* 11 [2013]: e1001631). Ancak bu hâlâ tartışmalı bir konu. İnsanlardaki durumu muhtemelen önümüzdeki yıllarda net olarak öğreneceğiz.
6. Üç ayrı yerdeki (ABD, Malawi, Venezuela [Amerika Yerlileri]) sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotasını inceleyen bir çalışmada, Yatsunenko ile (eşim Gloria'nın da aralarında bulunduğu) çalışma arkadaşları, her yaştan insanda hangi mikropların bulunduğunu kataloglad. Ömrün başında üç farklı etnik grup arasında büyük benzerlikler vardı ama yaşlar büyüdükçe farklılaşıyorlardı. Belki de en önemlisi, küçük çocuklardaki mikrobiyota bileşimi yetişkinlerdekinden çok farklıydı, ama aşama aşama daha fazla yetişkinlerinkine benzer hale gelerek, üç yaşında yetişkin düzeylerine ulaşıyordu! (Bkz. T. Yatsunenko ve diğ., "Human gut microbiome viewed across age and geography", *Nature* 486 [2012]: 222-27.) İlk başta buna şaşırmıştım ama üzerinde düşündükçe aklıma yattı; mikrobiyomun gelişimi, çocuğun gelişimine paralel ilerliyordu. Bu, yaşamın başındaki mikrobiyotanın önemi hakkındaki hipotezimle uyumluydu.
7. İlk cilt araştırmasını 2004'te moleküler yöntemler kullanarak yaptık ve inanılmaz bir çeşitliliğin yanı sıra, sağ ile sol arasındaki simetriyi de ortaya koyduk (Z. Gao ve diğ., "Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 [2007]: 2927-32). Sonrasında başka araştırmacılar daha güçlü yöntemler kullanarak gözlemleri doğruladı ve genişletti. Sol elle sağ el arasındaki daha ince farkları gösterdiler. Bilgisayar klavyelerinin, parmak uçlarımızın mikrobik imzasını nasıl taşıdığını yani sizin klavyenizle benimkinin ayırt edilebileceğini ortaya koydular (N. Fierer ve diğ., "Forensic identification using skin bacterial communities", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 [2010]: 6477-81). Ayrıca başlıca üç cilt tipinin (kuru, nemli, yağlı) her birinin kendi belli başlı popülasyonları olduğunu (E. A. Grice ve diğ., "Topical and temporal diversity of the human skin microbiome", *Science* 324 [2009]: 1190-92) ve ayakların altı dışında cildimizin büyük bölümünde baskın olan tek bir mantar grubu olduğunu gösterdiler (K. Findley ve diğ., "Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin", *Nature* 498 [2013]: 367-70).
8. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin sponsorluğunda yapılan geniş çaplı İnsan Mikrobiyomu Projesi, mikrobiyal bileşimimizin temellerini ortaya çıkar-

mada inanılmaz bir ilerleme kaydetti. ABD'deki (aslında Houston ve St. Louis'deki) sağlıklı genç erişkinler üzerinde yapılan önemli çalışmada, insan mikrobiyomunun ana hatları gösterildi (C. Huttenhower ve diğ., "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome", *Nature* 486 [2012]: 207-14). Bu makalede, neredeyse katılımcı sayısı kadar yazar (ben dahil) vardı; ama yapılan çalışma geniş çaplı yarar sağlayan, çok karmaşık bir ulusal "büyük ölçekli bilim" çabasıydı. Biriken bilgi hazinesini kullanan biliminsanları arttıkça da yararı sürecek. Söz konusu bilgi birikimi, erkeklerde ve kadınlarda 16 bölgenin ve ayrıca kadınlarda 3 vajinal bölgenin örneklenmesiyle oluştu. Bu çalışma sayesinde, örneğin ağızdaki popülasyonlar hakkında çok daha fazla şey biliyoruz: Dilin üstünün, sert damağın ve yanağın birbirlerine olan benzerliği, dişeti oluğuna olan benzerliklerinden daha fazla.

9. Dişeti oluğundaki mikropların bileşimi çok geniştir: Yoğunluğu kolondakine benzer ve bakteri çeşitliliği çok fazladır (I. Kroes ve diğ., "Bacterial diversity within the human subgingival crevice", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 [1999]: 14547-52; ve *a.g.y.*). Diş ile dişeti arasındaki bu arayüz, periodontal hastalık görülme yeridir. Mikrop toplulukları ile dinamiklerini daha iyi anlayarak, diş kaybının bu başlıca nedenini daha iyi önleyebilmeyi ya da tedavi edebilmeyi umuyoruz.
10. N. O. Verhulst ve diğ., "Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes", *PLOS ONE* 6 (2011): e28991.
11. Z. Pei ve diğ., "Bacterial biota in the human distal esophagus", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (2004): 4250-55. Biz makalemizi yayımlamadan önce, yemek borusunda herhangi bir yerleşik bakteri olduğunu kimse düşünmemişti; sadece ağızdan boğazın aşağısına ilerleyen geçici bakteriler olduğu sanılıyordu.
12. Tıpkı bitkilerin ve hayvanların soyağacını yapılandırabildiğimiz gibi, yeni bilgisayarlı araçlarla, farklı ekolojik nişlerde yaşayan bakteri toplulukları için de aynısını yapabiliyoruz. Tatlı su havuzlarında yaşayan mikrop topluluklarının bileşimini, okyanuslarda yaşayanlarınkilerle karşılaştırabiliyoruz. (Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, oldukça farklılar.) Böyle araçlar örneğin fare ile insanın kolon mikroplarının bileşimine uygulandığında, çok büyük paralellikler görüyoruz (R. E. Ley ve diğ., "Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota", *Nature Reviews Microbiology* 6 [2008]: 776-88). Daha yüksek taksonomik düzeylerde, şubeden başlayarak, neredeyse tıpatıp aynıyız. Ama filogenik merdivende basamakları indikçe farklar giderek büyüyor ve tür düzeyine gelindiğinde fare ile insan epeyce farklı oluyor. Bir açıdan bu mikrobiyal benzerlikler ve farklılıklar, ortak bir atadan ayrı türlere –*Mus musculus* ve *Homo sapiens*– ilerleyen evrimimize ve de kendi genetik mirasımıza işaret ediyor. Evet, bizimle birlikte yaşayan mikroplarımız bile bize "Ontojeni filoje-

niyi tekrarlar" bilgisini veriyor. Evrimsel biyolojideki bu fikri lisedeyken öğrenmiştim, evrimin ne olduğundan haberdar olmadan çok önce.

13. W. R. Wikoff ve diğ., "Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (2009): 3698-703. Araştırmacılar mikropsuz (baloncuklar içinde doğan ve hiç bakteri taşımayan) farelerle daha geleneksel yetiştirilmiş fareleri kıyasladı. İki fare grubunun kan dolaşımlarındaki maddeleri incelemek için çok hassas kimyasal örnekleme ve tespit yöntemleri kullandılar. Yaklaşık 4200 kimyasal bileşenden sadece 52'si, yani %1'inden biraz fazlası, mikropsuz farelerin kanında saptandı. Diğer 4000 küsur madde nihayetinde bakteriyel metabolizmadan türüyordu. Bu çalışmalar farelerin kanındaki (ve dolayısıyla bizim kanımızdaki) kimyasal bileşenlerin çoğunun, nihayetinde mikrobiyota taşıyor olmaktan ve mikropların bizim hücrelerimizle olan etkileşimlerinden kaynaklandığına ilişkin kanıt sağladı.
14. H. J. Haiser ve diğ., "Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*", *Science* 341 (2013): 295-98.
15. R. Avallone ve diğ., "Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy", *Gut* 42 (1998): 861-67.
16. Tatlı patatesin yaklaşık %2'si proteindir. Yani bir yetişkinin yeterli protein alabilmesi için günde 2,5 kg tatlı patates yemesi gerekir.
17. J. Ravel ve diğ., "Vaginal microbiome of reproductive age women", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, suppl. 1 (2011): 4680-87.
18. J. Faith ve diğ., "The long-term stability of the human gut microbiota", *Science* 341 (2013): DOI: 10.1126/science.1237439. Aynı insanları uzun süre, sıklıkla yıllar boyu inceleyen Jeff Gordon'ın laboratuvarı, saptanabilen organizmalarda eksilme olmasına rağmen önemli ölçüde stabilite de olduğunu ortaya koydu. Yaptıkları çalışmada, örnekleme sırasında yetişkinlerde bulunan organizmaların yaklaşık %70'inin bir yıl sonra da bulunacağı tahmin ediliyordu.
19. Maryland Üniversitesi'nden Dr. Nanette Steinle, 23 Nisan 2013'te Amerikan Beslenme Topluluğu'nun poster oturumunda kuru fasulye/mercimek çalışmasını sundu. Başka bir çalışmada, mikrobiyom üzerinde ânında oluşan beslenme etkileri görüldü ama genel bileşimde uzun vadeli stabilite vardı (bkz. G. Wu ve diğ., "Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes", *Science* 334 [2011]: 105-8).
20. L. A. David ve diğ., "Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome", *Nature* (2013): DOI 10.1038/nature12820.
21. "Büyük ölçekli bilim"in ABD'deki odağı insan mikrobiyomu iken, Avru-

pa'da da Meta-Hit konsorsiyumu adlı bir başka geniş grup oluştu. Yaptıkları önemli çalışmalar hem benzersizdi hem de İMP'nin bulgularını tamamlıyordu. J. Qin ve diğ. ("A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing", *Nature* 464 [2010]: 59-65) kişiden kişiye bileşimin geniş bir yelpazede değişiklik gösterdiğini ortaya koydu. M. Arumugan ve diğ. ("Enterotypes of the human gut microbiome", *Nature* 473 [2011]: 174-80) belki insan kan gruplarının analoğu olarak, insanların bağırsak mikrobiyomlarına göre başlıca üç tipe ayrılabileceğini varsaydı. Bu tipleme şemasının zaman içinde ayakta kalıp kalmayacağı ve tiplerin tek bir konakta nispeten stabil olup olmadığı henüz belirlenmedi.

22. MetaHit grubunun bir süre önce yayımladığı bir makalede (E. Le Chatelier ve diğ., "Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers", *Nature* [2013]: 500, 541-46), 292 katılımcı taşıdıkları bağırsak mikrobu genlerinin sayısı ve metabolik durumları bakımından incelendi. Sonuçlar iki grup için gen sayısını açıkça gösteriyordu: katılımcıların yaklaşık dörtte üçünde yüksek ve geri kalanında düşük. Ortalama olarak bu iki gruptaki insanlar metabolik durumları bakımından önemli ölçüde farklıydı. Düşük gen sayılı gruptakilerde metabolik sendrom, yani obezite, diyabet, damar sertleşmesi ve yüksek tansiyonla ilişkilendirilen bir bulgular kümesi çıkma olasılığı daha yüksekti. Bu çalışmayla yanıtlanamayan sorulardan biri, hangisinin yani düşük bağırsak mikrobu geni sayısının mı, yoksa metabolik sendromun mu önce geldiğiydi. Ama eşlik eden bir makale, metabolik durumu iyiye götüren beslenme müdahalelerinin gen sayısını yükselttiğini ortaya koydu (A. Cotillard ve diğ., "Dietary intervention impact on gut microbial gene richness", *Nature* 500 [2013]: 585-88).
23. Qin ve diğ., "A human gut microbial gene catalogue..." makalesinde bunu gösterdi.
24. Bkz. I. Cho ve M. J. Blaser, "The human microbiome: at the interface of health and disease", *Nature Reviews Genetics* 13 (2012): 260-70; "acil durum organizmaları" kavramını bu makalede daha kapsamlı olarak ele aldık.
25. İşkembe, inekler ve koyunlar gibi işkembeli hayvanlardaki özelleşmiş, ilk midedir. Bu özelleşmiş bölmedeki mikroplar alınan besini fermente eder ve besindeki enerjiyi konağın alabilmesini sağlar. İşkembe aynı zamanda ortakyaşamın bir numaralı örneğidir; yerleşik mikroplar arasında bakteriler, mantarlar, protozoalar ve virüsler bulunur.
26. Mikroplarımızla aramızdaki denge ilişkileri hakkındaki bu fikirlerin daha eksiksiz bir açıklaması için bkz. M. J. Blaser ve D. Kirschner, "The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts", *Nature* 449 (2007): 843-49.

4. Patojenlerin Artışı

1. Beyin iltihabı ensefalit olarak adlandırılır. Genellikle bir virüs veya bakterinin neden olduğu, ani gelişen bir enfeksiyondur; ama başka organizmalara bağlı olarak da oluşabilir veya bulaşıcılığı olmayabilir.
2. D. Quammen, *Spillover: Animal Infections and the Next Human Pandemic* (New York: W. W. Norton & Company, 2012).
3. Salgın bir anda çıktı ve sayısı bilinmeyen binlerce kişi mikroplu lahanalara maruz kaldı. Salgının tıbbi bir tanımı şu makalede yayımlandı: U. Buchholz ve diğ., "German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts", *New England Journal of Medicine* 365 (2011): 1763-70. Suşun özelliklerinin tanımı ise şu makalede verildi: C. Frank ve diğ., "Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany", *New England Journal of Medicine* 365 (2011): 1771-80. Olayın nasıl olduğu şu makalede anlatıldı: M. J. Blaser, "Deconstructing a lethal foodborne epidemic", *New England Journal of Medicine* 365 (2011): 1835-36.
4. W. McNeill, *Plagues and Peoples* (New York: Anchor, 1977).
5. Peter Panum'un "Observations Made During the Epidemic of Measles on the Faroe Islands in the Year 1846" (1846 Yılında Faroe Adalarında Kızamık Salgını Sırasında Yapılan Gözlemler) adlı klasiğinde, kızamık ıssız bir adaya geldiğinde neler olduğuna dair bir 19. yüzyıl anlatısı bulunabilir (Bibliothek for Laeger, Kopenhag, 3R., 1 [1847]: 270-44). Daha yakın tarihli gözlemler de var, örneğin 1940'larda kızamıklı bir mürettebat taşıyan bir teknenin Grönland'a yanaşmasıyla olanlar gibi.
6. Kızamık ve ölümlere ilişkin Dünya Sağlık Örgütü verileri için şu adrese bakılabilir: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/. 1990' larda etkili bir aşı bulunana kadar gelişmiş ülkelerde nispeten hafif ve neredeyse evrensel bir çocuk hastalığı olan kızamığın, gelişmekte olan ülkelerdeki görünümü çok farklı oldu. Orada yetersiz beslenme, bağışıklık yetmezliği ve eşzamanlı enfeksiyonların bulunduğu ortamda, kızamık öldürücü olur. Her yıl yüz binden fazla çocuk kızamıktan ölüyor. Bu bir felaket, üstelik de aşının önleyebileceği bir felaket. Ama aşının, gerek duyan herkese dağıtılması konusunda siyasi, lojistik ve ekonomik sorunlar var.
7. Anaakıma girmeden onlarca yıl önce, Francis Black ada biyocoğrafyasını insanlarda bulaşıcı hastalıkların yayılması açısından ilk düşünenlerden biriydi (bkz. F. L. Black, "Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication", *Journal of Theoretical Biology* 11 [1966]: 207-11).
8. Panum, "Observations Made During the Epidemic of Measles".

9. M. J. Blaser, "Passover and plague", *Perspectives in Biology and Medicine* 41 (1998): 243-56.
10. Sadece 14. yüzyılda değil, bu yüzyılda da veba, koşullar olgunlaştığında kentleri ziyaret etmeye devam ediyor. Afrika ve Hindistan'da son yıllarda şehir vebası görüldü. Örneğin bkz. G. Butler ve diğ., "Urban plague in Zaire", *Lancet* 343 (1994): 536; devam eden bir endemik odağın ayrıntıları için bkz. P. Boisier ve diğ., "Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar", *Emerging Infectious Diseases* 8 (2002): 311-16.
11. Ölüm oranını ölçmek için birkaç farklı teknik kullanıldı. Samuel H. Preston ve Michael R. Haines tarafından çocuk ölüm oranını tahmin etme konusunda kapsamlı çalışmalar yapıldı. Daha fazla bilgi için Preston ve Haines'in *Fatal Years: Child Mortality in Late-Nineteenth Century America* (Princeton: Princeton University Press, 1991) kitabındaki "New Estimates of Child Mortality During the Late-Nineteenth Century" bölümüne (s. 49-87) bakınız.

5. Mucize İlaçlar

1. Hawaii'de bulunan Mayo Clinic'teki ve Japonya'daki meslektaşlarımızla birlikte yaptığımız çeşitli araştırmalarda, midelerinde bu bakteriyi taşıyan insanların mide kanseri hastası olma veya daha sonra mide kanserine yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştik (A. Nomura ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii", *New England Journal of Medicine* 325 [1991]: 1132-36; N. Talley ve diğ., "Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection", *Journal of the National Cancer Institute* 83 [1991]: 1734-39; M. J. Blaser ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach", *International Journal of Cancer* 55 [1993]: 799-802). İngiltere'de David Forman ve Kaliforniya'da Julie Parsonnet tarafından yürütülen diğer araştırmalar da çok benzer sonuçlar gösterdi. Birkaç yıl içinde, o zamanlar ve şimdi dünyada (akciğer kanserinden sonra) kansere bağlı ölümlerin iki numaralı nedeni olan mide kanserinin nedeni hakkında insanların bildiklerini değiştirdik. Artık tüm mide kanseri vakalarının %80'inden fazlasının *H. pylori*'ye atfedilebileceğini biliyoruz (bkz. 9. Bölüm).
2. Fleming tükürükte doğal bağışıklığın bir bileşeni olan lizozimi keşfetti. Lizozim bakterilerin hücre duvarlarını bir arada tutan kimyasal bağları kırarak bakteri hücrelerini fiilen çözen (liz eden) bir enzimdir. Mevcut zamandan geçmişe dönüp baktığımızda, onun keşfi doğal (doğuştan gelen) bağışıklığımızın kollarından birini ortaya koyan büyük bir keşifti. İnsan vücudunda bazı bakteri sınıflarına zarar veren lizozim gibi çeşitli mo-

leküller evrildi. Bunlar mukoza yüzeylerimizdeki, yani kıyı şeritlerimizdeki bulaşmayı azaltıyor ve ayrıca dokuları istilacı bakterilerden temizlemeye yardımcı oluyorlar. Ama en önemlisi, lizozimi keşfetmesi Fleming'i birkaç yıl sonra tesadüfen levhalarına konan küfün çözücü etkisini fark etmeye hazırlamıştı. (A. Fleming, "On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions", *Proceedings of the Royal Society*, Series B 93 [1922]: 306-17.)

3. "Staf", sağlık uzmanları tarafından *Staphylococcus*'a atıfta bulunmak için kullanılan bir takma addır. Genellikle bu, başlıca deri kolonicilerinden düşük virülanslı "*Staph epi*"ye (*S. epidermidis*) değil de, önemli bir patojen olan "*Staph aureus*"a atfen kullanılır.
4. Gloria'nın büyükannesi 20. yüzyılın başlarında İspanya kırsalında yaşıyormuş ve enfeksiyonların iyileşmesine yardımcı olmak için küflü ekmek kullanırmış; köylüler arasında yaygın bir bilgiymiş bu, ama nasıl işlediği hiç araştırılmamış.
5. A. Fleming, "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*", *British Journal of Experimental Pathology* 10 (1929): 226-36.
6. Ticari adı Prontosil olan kırmızı boyar madde sülfonamidokrisoidinin, fareleri streptokoklardan koruduğu 1932'de Domagk tarafından gösterildi. Bu madde aslında yirmi yıldan fazla süre önce keşfedilmişti, ancak tıbbi kullanımı o zamanlar test edilmemişti. 1935'te bir Fransız grubu, Prontosil'in, etken madde olan sülfanilamide metabolize olan bir ön ilaç olduğunu buldu.
7. Paratifo vakamı tedavi etmek için başarıyla kullanılan ilaç olan kotrimoksazol, aslında orijinal sülfa ilaçların bir türeviydi. Ancak birleştirilmiş şekilde, 1930'lar ve 40'lardaki erken dönem ilaç biçimlerinden çok daha iyi iş gördüler.
8. Daha sonra 1990'ların ortalarında Connecticut'taki Groton'da bulunan Pfizer fabrikasını ve araştırma merkezini ziyaret ettiğimde, hava melas kokusuyla doluydu. Neden o karakteristik tatlı koku? Batı Hint Adaları'ndan gelen açık deniz gemileri Thames Nehri'ne geliyor ve her biri, hayat kurtaran penisilini üreten ve dev fıçılarda tutulan *Penicillium* küfü için ana besin kaynağı olarak kullanılan melasla dolu ambarlarıyla yanaşıyordu.
9. İlk antibiyotik olan penisilin, bir küf tarafından, antibakteriyel bir madde olarak üretilir. Sülfa ilaçlar ise bir fabrikada kimyasal sentez yoluyla yapılır. Sentetik oldukları için teknik olarak antibiyotik değillerdir, ancak antibiyotik terimini jenerik olarak hem gerçek antibiyotikleri hem de kimyasal olarak sentezlenmiş etkenleri kapsayacak şekilde kullanıyoruz (sipro gibi florokinolonlar için de aynısı geçerli).

6. Antibiyotiklerin Aşırı Kullanımı

1. 1945-49'daki refahımız ve tüketime coşkuyla dönüşümüzle ilgili istatistikler, PBS kanalındaki *The American Experience* programının "The Rise of American Consumerism" adlı bölümünden alınmıştır.
2. Bulaşıcı hastalıklar ile bilgisayar virüsü denen, kişiden kişiye (ya da daha ziyade bilgisayardan bilgisayara) aktarılabilen kötücül yazılımlar arasındaki paralelliklere ilişkin bir tartışma için bkz. T. M. Wassenaar ve M. J. Blaser, "Contagion on the Internet", *Emerging Infectious Diseases* 8 (2002): 335-36.
3. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında öksürüğün doğal bir tarihçesi için bkz. S. F. Dowell ve diğ., "Appropriate use of antibiotics for URIs in children, Part II: Cough, pharyngitis and the common cold", *American Family Physician* 58 (1998): 1335-42.
4. Boğazında streptokok enfeksiyonu olan ya da varmış gibi görünen çocukların tedavisinde antibiyotiklerin amacı karmaşıktır. S. T. Shulman ve çalışma arkadaşlarının çalışmasında ("Clinical practice guideline for the diagnosis and management of Group A streptococcal pharyngitis: 2012. Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases* 55 [2012]: e86-102), Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzları komitesi önemli tavsiyelerde bulunuyor; viral bir nedeni kuvvetle düşündüren klinik özelliklerin (örn. öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı ve ağız ülserlerinin) beraberinde akut boğaz ağrısı olan çocuklar veya yetişkinler için Grup A strep (GAS) testinin genellikle önerilmediğine dikkat çekiyorlar. Üç yaşın altındaki çocuklarda akut romatizmal ateş ender olduğundan ve bu yaş grubunda strep boğaz vakası da ender olduğundan, GAS için tanısal çalışmalar genellikle üç yaşın altındaki çocuklar için gerekmiyor. Kesin bir tanı koymak için laboratuvar onayı şart çünkü hekimler genellikle GAS'ın boğaz ağrısının nedeni olma olasılığını büyük ölçüde abartıyor. GAS için negatif olan bir test, hastanın boğaz ağrısının muhtemelen viral nedenli olduğu konusunda güvence sağlar. Hastalığın erken döneminde tedavi, akut GAS farenjitli hastalarda daha hızlı bir klinik iyileşmeye yol açar ve GAS'ın diğer çocuklara bulaşmasını azaltır, ama kendi kendini sınırlayan bu hastalık için tedavi uygulamanın asıl gerekçesi akut romatizmal ateş ve diğer komplikasyonların önlenmesidir. Komite, GAS taşıyıcılarını belirleme çabalarının genellikle haklı bir gerekçesi olmadığını ve taşıyıcıların genellikle antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duymadıklarını, çünkü yakın temasta bulundukları kişilere enfeksiyonu bulaştırma olasılıklarının düşük olduğunu ve akut romatizmal ateş oluşma riskinin çok az olduğunu veya hiç olmadığını belirtiyor.
5. Amerikan Pediatri Akademisi'nin antibiyotik kullanımına ilişkin önerileri

uzun süredir yürürlükte (bkz. S. F. Dowell ve diğ., "Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections", *Pediatrics* 101, suppl. 1 [1998]: 163-65). Geçtiğimiz yıl önemli bir güncelleme yapıldı: A. S. Lieberthal ve diğ., "The diagnosis and management of acute otitis media", *Pediatrics* 131 (2013): e964-99.

6. W. S. Tillett ve diğ., "The treatment of lobar pneumonia with penicillin", *Journal of Clinical Investigation* 4 (1945): 589-94.
7. L. Hicks ve diğ., "US outpatient antibiotic prescribing, 2010", *New England Journal of Medicine* 368 (2013): 1461-62.
8. Diğer gelişmiş ülkelerdeki antibiyotik kullanımı için örneğin bkz. M. Sharland, "The use of antibacterials in children", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, suppl. 1 (2007): i15-i26.
9. MRSA enfeksiyonları 1960'larda, *Staph aureus* enfeksiyonlu insanları tedavi etmek için metisilin gibi antibiyotiklerin kullanılmasından hemen sonra fark edildi. Ancak bu tür ilaçlar çoğunlukla hastanede yatan hastalarda kullanılıyordu ve MRSA suşları büyük ölçüde hastaneyle sınırlıydı. Fakat son yıllarda toplumda MRSA yayılıyor. Bugünlerde acil servise tedavi için gelen kişilerde görülen ciddi Staf enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i MRSA'ya bağlı (G. J. Moran ve diğ., "Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department", *New England Journal of Medicine* 355 [2006]: 666-74). Bu geçmişe göre çarpıcı bir değişiklik. Staf'taki direnç o kadar genişliyor ki, hastaneyle toplum arasındaki doğal ayrımlar bulanıklaştı. Fakat aslında baskın MRSA suşları farklı. Her biri kendi ekolojik nişine uyarlanmış, ancak her biri hem hastanedeki hem de toplumdaki muazzam antibiyotik baskıları tarafından yönlendirilen ve seçilime uğrayan, büyük ölçüde ayrı iki MRSA popülasyonu var.
10. Brandon Noble, AEHD internet sitesi: http://www.idsociety.org/Brandon_Noble/.
11. Ricky Lannetti, MRSA farkındalık internet sitesi: http://www.mrsaawareness.com/mrsaawareness/Home.html.

7. Çağımızın Çiftçisi

1. Bkz. 2. Bölüm'deki silahlanma yarışına ilişkin kapsamlı tartışma.
2. Bkz. V. D'Costa ve diğ., "Antibiotic resistance is ancient", *Nature* 477 (2011): 457-61; ve K. Bhullar ve diğ., "Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome", *PLOS ONE* 7 (2012): e34953.
3. Biliminsanları daha küçük balıklarla beslenen ve besin zincirinin tepesinde yaşayan büyük balıkları inceleyerek, okyanustaki antibiyotik kirliliğini en kolay şekilde değerlendirebiliyor. Son zamanlarda yapılan bir

araştırma, numune alınan altı bölgenin ve incelenen sekiz balık türünün hepsinde direnç buldu (bkz. J. K. Blackburn ve diğ., "Evidence of antibiotic resistance in free-swimming, top-level marine predatory fishes", *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 41 [2010]: 7-15).

4. Antibiyotiklerin büyüme teşviki olarak yararlı olabileceği fikri ilk kez 1940'larda, hem insanlarda hem de hayvanlarda enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaya başlanmalarından kısa bir süre sonra ortaya çıktı: P. R. Moore ve çalışma arkadaşları ("Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick", *Journal of Biological Chemistry* 165 [1946]: 437- 41) genellikle bu gözlemi ilk yapanlar olarak bilinir. W. J. Visek onlarca yıl önce yazdığı bir makalede ("The mode of growth promotion by antibiotics", *Journal of Animal Sciences* 46 [1978]: 1447-69) birikmiş bilginin harika bir özetini sunar; bugünkü bilgiler ışığında gözlemler çok doğru görünüyor. Ayrıca bkz. P. Butaye ve diğ., "Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well-known antibiotics on gram-positive bacteria", *Clinical Microbiology Reviews* 16 (2003): 175-88; E. Ozawa, "Studies on growth promotion by antibiotics", *Journal of Antibiotics* 8 (1955): 205-14.
5. M. E. Coates ve diğ., "A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin", *British Journal of Nutrition* 17 (1963): 141-50.
6. Gıda hayvanlarında antibiyotik kullanımına odaklanan Pew Vakfı, Şubat 2013'te et ve kümes hayvanları üretimi için rekor düzeyde antibiyotik satışı yapıldığını bildirdi. 2011'de ABD'de her yıl tüketilen yaklaşık 17 bin ton antibiyotiğin yaklaşık %80'inin (13,5 bin ton) kırmızı et ve tavuk eti üretimi için satılan hayvanlar için olduğunu buldu. Bkz. http://www.pewhealth.org/other-resource/record-high-antibiotic-sales-for-meat-and-poultry-production-85899449119. Ayrıca eski FDA yetkilisi David Kessler'ın yazdığı şu yazıya bakınız: "Antibiotics and the meat we eat", *New York Times* serbest kürsü sayfası (27 Mart 2013).
7. Tüketiciler Birliği, altı ABD kentinde perakende olarak satın alınan 198 domuz pirzola ve domuz kıyma ürününü test etti. Bunların %69'unun testinde *Yersinia enterocolitica* pozitif çıktı; bu mikrop, ishalli ve sistemik hastalıklara neden olan gıda kaynaklı önemli bir patojendir. İzolatların çoğu antibiyotiğe dirençliydi ve %39'unda çoklu direnç vardı (*Consumers Reports*, Ocak 2013).
8. Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi'nin 2011 Perakende Et Raporu. Bkz. http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM334834.pdf.
9. 2011 NARMS raporundaki konular, Çevresel Çalışma Grubu tarafından

kendi raporunda ve bulguların analizinde vurgulandı: D. Undurraga, "Superbugs invade American supermarkets", http://static.ewg.org/reports/2013/meateaters/ewg_meat_and_antibiotics_report2013.pdf.

10. M. Casewell ve diğ., "The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52 (2003): 159-61. AB'de büyüme teşviki olarak kullanılan tüm antibiyotiklere yönelik son yasak 2006'da yürürlüğe girdi. Ancak bazı ülkelerde çiftçiler, "enfeksiyonlar" için daha yüksek tedavi oranlarıyla yasağın etrafından dolaştılar (enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımına izin var). Yetkililerin tetikte olması lazım.
11. 2013 sonbaharında çıkan tavuk kaynaklı büyük *Salmonella heidelberg* salgını, en son olaylardan biriydi. Salgın yirmiden fazla eyalette yüzlerce insanı etkiledi. Hastalanan kişilerin çoğu, bu çoklu antibiyotiğe dirençli organizmaların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları nedeniyle hastaneye kaldırıldı. Bkz. HKÖM, "Multistate outbreak of multidrug-resistant *Salmonella heidelberg* infections linked to Foster Farms brand chicken", http://www.cdc.gov/salmonella/heidelberg-10-13/index.html.
12. E. M. Harrison ve diğ., "Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel mecA homologue mecC", *EMBO Molecular Medicine* 5 (2013): 509-15.
13. Hükümet Sorumluluk Ofisi'nin (HSO) Kasım 1990'da Kongre'ye sunduğu bir raporda, süt ineklerinde kullanım için yirmi antibiyotiğin onaylandığını belirtiliyordu. Ofis 1988'den 1990'a kadar yapılan çeşitli araştırmalarda incelenen perakende mağazalardaki sütlerin FDA testlerinin sonuçlarını raporlamıştı. Bunların hepsinde antibiyotikler, özellikle sülfa ilaçlar (sığırlarda kullanımı onaylanmayan sülfametazin dahil) bulunmuştu. Bildirilen oranlar %5 ile %86 arasında değişiyordu ve HSO, FDA testlerinin yeterince hassas olup olmadığını sorguluyordu. Bkz. GAO RCED 91-26, http://www.gao.gov/products/RCED-91-26 ve http://www.gao.gov/assets/220/213321.pdf. Çin'de 2011'de örneklenen sütlerin %40'ında sülfalar ve %100'ünde kinolon antibiyotikler tespit edildi. Seviyelerin düşük olduğu ancak yine de yaygın olarak bulunduğu bildirildi (R.-W. Han ve diğ.,"Survey of tetracyclines, sulfonamides, sulfamethazine, and quinolones in UHT milk in China market", *Journal of Integrative Agriculture* 12 [2013]: 1300-305).
14. C. Xi ve diğ., "Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems", *Applied and Environmental Microbiology* 75 (2009): 5714-18.

8. Anne ve Çocuk

1. Bazı doktorlar yatıştırıcı etkileri dolayısıyla erkeklere talidomid reçete ediyordu. Bu güvenliydi çünkü erkekler kesinlikle gebe kalamazdı. O doktorlardan biri de büyükannemin kuzeni olan Jacob Sheskin'di. Kendisi cüzzam hastalarına bakan bir doktordu. İleri derecede cüzzamlı bazı erkeklerin uyumasına yardımcı olması için talidomid verdiğinde, korkunç cilt yaralarından bir çeşidinin iyiye gittiğini gözlemledi. Dikkatli klinik denemeler yürüttü ve kuşkucu bir dünyaya bunun gerçek olduğunu gösterdi (J. Sheskin, "Thalidomide in the treatment of lepra reactions", *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 6 [1965]: 303-6; ve J. Sheskin, "The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide", *International Journal of Dermatology* 6 [1980]: 318-22). Sheskin bir klinisyendi ve talidomidin etkisinin neye dayandığını anlamamıştı. Ancak daha sonra başkaları anladı ve kullanımını genişletti. Günümüzde talidomid ve onunla bağlantılı bir ilaç ailesi, çoklu miyelom ve diğer tümörler de dahil olmak üzere belirli durumlar için bir dayanak noktası olarak kanser tedavisinde kullanılıyor. Eğer elli yıl önce biri bu öngörüde bulunsaydı, herkes bunun berbat bir şaka olduğunu düşünürdü.
2. 1940'ların başından 1960'lara kadar, gebelik komplikasyonları riskini ve düşükleri azaltmak için gebelere dietilstilbestrol (DES) reçete ediliyordu. Ancak 1950'lerin başından itibaren, DES'in gebelikte daha iyi sonuçlar alınmasını teşvik edici bir etkisi olmadığına işaret eden araştırmalar doğumbilim literatüründe belirmeye başladı. Örneğin Şikago'da gerçekleştirilen ve çok atıf yapılan bir klinik çalışma, DES verilen kadınlarda ve verilmeyen kontrol grubunda (bu iki grup rasgele belirlenmişti) olumsuz gebelik sonuçlarında herhangi bir iyiye gidiş göstermedi (W. J. Dieckmann ve diğ., "Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 66 [1953]: 1062-81). 1960'ların sonlarında DES kullanımı sona ererken, milyonlarca gebe (ve dolayısıyla bebekleri) ilacı almış durumdaydı. Bkz. R. J. Apfel ve S. M. Fisher, *To Do No Harm: DES and the Dilemmas of Modern Medicine* (New Haven: Yale University Press, 1986).
3. A. L. Herbst ve diğ., "Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women", *New England Journal of Medicine* 284 (1971): 878-81.
4. R. Hoover ve diğ., "Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol", *New England Journal of Medicine* 365 (2011): 1304-14. İnternet sitesinde şöyle yazıyor: "DES Takip Çalışması, dietil-

stilbestrole (DES) maruz kalmakla ilişkili uzun vadeli sağlık sonuçlarını araştırmaktadır. 1992'den beri Ulusal Kanser Enstitüsü, ABD'deki araştırma merkezleriyle işbirliği içinde 21.000'den fazla anne, kız ve erkek çocuk üzerinde DES Takip Çalışması yürütüyor."

5. 3. Bölüm'ün notlarında değinildiği gibi, son zamanlarda araştırmacılar birçok hayvan türünde anneden yavruya mikrop aktarımının doğumdan önce, yavru henüz rahimdeyken başladığına dikkat çekiyor (Funkhauser ve Bordenstein, "Mom knows best"). Henüz insanlar hakkında çok fazla bilgi yok, ancak çalışmalar önümüzdeki birkaç yıl içinde bunu ele alacaktır. Böyle bir durumda gebelikte antibiyotik kullanımının önemi artabilir.
6. O. Koren ve diğ., "Host remodeling of the gut microbiome and the metabolic changes during pregnancy", *Cell* 150 (2012): 470-80. Bu, aşağıda değinilen Ruth Ley'in laboratuvarındaki çalışmanın ilk kısmıdır.
7. M. G. Domínguez-Bello ve diğ., "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (2010): 11971-75.
8. Üç yerde (ABD, Malavi ve Venezuela [Amerika Yerlileri]) sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan bir çalışmada, Yatsunenko ve meslektaşları (eşim Gloria dahil), hangi mikropların her yaştan insanda bulunduğunu kataloglad ılar (bkz. 1. Bölüm). Başta şaşırdım ama düşündükçe daha mantıklı gelmeye başladı. Bu, erken yaşam mikrobiyotasının önemi hakkındaki hipotezlerimle tutarlıydı.
9. İsveç'in Stockholm şehrinin yakınlarındaki Järna'da aileler mümkün olduğunca doğal bir yaşam tarzı sürdürmeye çalışıyor. Antibiyotik kullanımını en aza indiriyorlar ve bebeklerinin neredeyse tamamı anne sütüyle besleniyor. Sadece kesinlikle gerekli olduğunda sezaryen yaptırmaya çalışıyorlar: %4 olan sezaryen oranları İsveç'in geri kalanından (yaklaşık %17) ve ABD'den (%32) çok daha düşük. Bkz. J. S. Alm ve diğ., "An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy", *Pediatric Allergy and Immunology* 13 (2002): 402-11.
10. 1981'de 19 endüstrileşmiş ülkede sezaryen oranları Çekoslovakya'da %5'ten ABD'de %18'e kadar değişiyordu (bkz. F. C. Notzon ve diğ., "Comparisons of national Cesarean-section rates", *New England Journal of Medicine* 316 [1987]: 386-89). Daha yakın zamanlarda, ABD'deki oran 2002 ile 2008 arasında %30,5'e çıktı (bkz. J. Zhang ve diğ., "Contemporary Cesarean delivery practice in the United States", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203 [2010]: 326.e1-10). 2011'deki doğumlar için HKÖM %32,8'lik bir ulusal oran bildirdi; zaten yüksek olan oranımız otuz yıl içinde %80'den fazla artış göstermişti.
11. Dünya Sağlık Örgütü'ne (2021) göre dünyadaki en yüksek oranlar Do-

minik Cumhuriyeti, Brezilya, Kıbrıs, Mısır ve Türkiye'dedir. Gelişmiş ülkeler içinde en düşük oranlar Hollanda ve İsrail'in yanı sıra İskandinav ülkelerindedir. Brezilya, Mısır ve Dominik Cumhuriyeti'ndeki tıbbi bakım Kuzey Avrupa'dakinden daha mı gelişmiş, yoksa işin içinde başka etkenler mi var?

12. Annenin penisiline alerjisi yoksa bu yapılır; varsa başka bir antibiyotik verilir.
13. "Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease", Revised Guidelines from CDC, 2010, MMWR, *Recommendations and Reports* 59 (RR10): (19 Kasım 2010): 1-32. Gebelikte şu anki antibiyotik kullanımı konusundaki makalemiz için bkz. W. J. Ledger ve M. J. Blaser, "Are we using too many antibiotics during pregnancy?", *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 120 (2013): 1450-52; I. A. Stafford ve diğ., "Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset group B streptococcal disease", *Obstetrics and Gynecology* 120 (2012): 123-29. Erken başlangıçlı sepsis oranları genel olarak önemli ölçüde azalmış olsa da, büyük bir tıp merkezinde erken başlangıçlı GBS sepsis oranları on üç yıllık profilaksiden (önleyici/koruyucu tedaviden) sonra değişmemişti. Bu durum birikmiş bir dizi sorunu yansıtıyor.
14. Epizyotomi oranları ülkeden ülkeye büyük ölçüde değişiyor (bkz. I. D. Graham ve diğ., "Episiotomy rates around the world: an update", *Birth* 32 [2005]: 219-23). Daha eski, çok kapsamlı bir özet için bkz. G. Carroli ve J. Belizan, "Episiotomy for Vaginal Birth", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, no. CD000081 (2007): DOI: 10.1002/14651858.CD 00 0081. Ayrıca bkz. F. Althabe ve diğ., "Episiotomy Rates in Primiparous Women in Latin America: Hospital-Based Descriptive Study", *British Medical Journal* 324 (2002): 945-46.
15. Dr. Albert Barnes 20. yüzyılın başında seyreltik bir gümüş nitrat çözeltisi geliştirdi. Argyrol olarak adlandırılan bu çözelti, körlüğe yol açan gonore göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanıldı. 1929'da Barnes borsanın çöküşünün arifesinde şirketini milyonlara sattı. Argyrol'den elde edilen gelir, Philadelphia'daki ünlü Barnes Vakfı sanat koleksiyonunun temelini oluşturdu.
16. Artık gebelere HIV taraması yapıyoruz; böylece uygun önlemlerle bebeğe bulaşma riskini neredeyse tamamen ortadan kaldırabiliyoruz.

9. Unutulmuş Bir Dünya

1. 1930'larda ağız mikrobiyotasını araştırmaya başlayan Theodor Rosebury, yerleşik organizmalarımızla aramızdaki biyolojik ilişkiler hakkında muazzam bir içgörüye sahipti. Ufuk açıcı çalışmaları arasında *Microorga-*

nisms Indigenous to Man (New York: McGraw Hill, 1962) ve *Life on Man* (Londra: Seeker and Warburg, 1969) sayılabilir. 1962'de *amfibiyoz* terimini kullanıma soktu. Bugünün biliminsanları bu kavramı o kadar çok seviyorlar ki, onu daha modern bir adla kullanıyorlar. Mikroplara Rosebury'nin ortaya attığı isimle amfibiyontlar demek yerine patobiyontlar diyorlar. Ama fikir aynı olduğu için ben Rosebury'ye hakkını teslim ediyorum ve hep onun terimlerini kullanıyorum.

2. María Gloria Domínguez Bello (daha sonra eşim oldu) ve onun Venezuela'daki meslektaşları, üst gastrointestinal endoskopi yapılan Venezuelalı hastalardan –kıyıya yakın kentsel alanlarda ve Amazonas Eyaleti'nin başkenti Puerto Ayacucho'nun iç kesimlerinde yaşayanlardan– mide biyopsileri aldılar. Puerto Ayacucho'daki bazı Amerika Yerlisi hastaların biyopsilerinden elde edilen *H. pylori* suşları (laboratuvarımda lisansüstü öğrencilerden biri olan Chandra Ghose saf kültürde yalıtmıştı), günümüzde Çin ve Japonya'daki insanların suşlarıyla yakından ilişkili genetik imzalara sahipti. Bunun aksine, kıyıda yaşayan hastalardan yalıtılan suşlar günümüz Avrupalıları ve Afrikalılarının imzalarını taşıyordu. Bu bulguların en basit açıklaması, Amerika Yerlilerinin atalarının Bering Boğazı'nı geçerken midelerinde Doğu Asya *H. pylori* suşlarının olduğu ve o insanlar ile taşıdıkları *H. pylori* suşlarının torunlarının Kolomb ve Avrupalı işgaline dek çoğaldıklarıdır. Amerika Yerlilerinin katledilmesi ve Avrupalılar ile onların Afrikalı kölelerinin midelerindeki *H. pylori* suşlarının oraya ulaşmasıyla, kıyı bölgelerinde çok az Amerika Yerlisi suşu kalmıştı. Ancak kıyıdan içerdeki bölgelerde bu suşlar varlığını sürdürdü ve atalarının sırrı, DNA dizilimiyle ortaya çıkarılabildi (bkz. C. Ghose ve diğ., "East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 [2002]: 15107-11). Daha sonra, organizmaların son 58.000 yılda dünyaya nasıl yayıldığını anlamak için dünya genelindeki *H. pylori* izolatları koleksiyonuna anlam kazandıran uluslararası bir ekiple çalıştık (bkz. D. Falush ve diğ., "Traces of human migration in *Helicobacter pylori* populations", *Science* 299 [2003]: 1582-85). Daha sonraki çalışmalarda Gloria ve meslektaşları, Puerto Ayacucho suşlarından birinin tüm-genom dizilimini deşifre ederek *H. pylori* evrenindeki benzersizliğini gösterdi (bkz. S. P. Mane ve diğ., "Host-interactive genes in Amerindian *Helicobacter pylori* diverge from their old world homologs and mediate inflammatory responses", *Journal of Bacteriology* 192 [2010]: 3078-92).

3. *Campylobacter* yalıtmak için kullanılan yöntemler, Worcester'da çalışan klinik mikrobiyolog Martin Skirrow tarafından geliştirildi. Benim tıbbi araştırma alanına yönelmemi sağlayan da onun bir makalesiydi (M. Skirrow, "*Campylobacter enteritis*: a new disease", *British Medical Journal*

2 [1977]: 9-11); *C. fetus* enfeksiyonu olan hastayla ilgilenmeye başladıktan kısa bir süre sonra (bkz. 1. Bölüm) Temmuz 1977'de okumuştum bu makaleyi. Daha sonra bu müşkülpesent organizmaları daha iyi yalıtmak için Skirrow'un ortamını değiştirdik (M. J. Blaser ve diğ., "*Campylobacter enteritis*: clinical and epidemiologic features", *Annals of Internal Medicine* 91 [1979]: 179-85).

4. B. J. Marshall ve diğ., "Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter", *Medical Journal of Australia* 142 (1985): 436-39.
5. B. J. Marshall ve diğ., "Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*", *Lancet* 2 (1988): 1437-42. Bir yılı aşkın süre önce İrlandalı bir grup benzer sonuçlar yayımlamıştı (J. G. Coghlan ve diğ., "*Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers – a 12-month follow-up study", Lancet 2 [1987]: 1109-11) ama 500'den fazla atıf almasına rağmen makaleleri büyük ölçüde unutuldu ve takdirin çoğu Marshall ile ekibine gitti. Daha sonra ABD'deki çalışmalar (D. Y. Graham ve diğ., "Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study", *Annals of Internal Medicine* 116 [1992]: 705-8) ve Avusturya'daki çalışmalar (E. Hentschel ve diğ., "Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer", *New England Journal of Medicine* 328 [1993]: 308-12) *H. pylori*'yi ortadan kaldıran antibiyotik tedavilerinin, peptik ülser hastalığının doğal seyrini önemli ölçüde iyileştirdiği ve çoğunlukla geçmesini sağladığı bulgusunu pekiştirdi.
6. Guillermo doktora derecesini *C. jejuni* ve *C. fetus* suşlarının antijenlerinin doğasını keşfetmek için birlikte yaptığımız çalışmalara dayanarak aldı. 1985'te bu yeni "kampilobakter"in tıbbi açıdan önemli olabileceğine ikna oldum, bu yüzden ona aynı biyokimyasal ve immünolojik yaklaşımları uygulamaya başladık (bkz. G. I. Pérez-Pérez ve M. J. Blaser, "Conservation and diversity of *Campylobacter pyloridis* major antigens", *Infection and Immunity* 55 [1987]: 1256-63; G. I. Pérez-Pérez ve diğ., "*Campylobacter pylori* antibodies in humans", *Annals of Internal Medicine* 109 [1988]: 11-17).
7. Özellikle, ülserli insanları sadece gastriti olanlarla karşılaştırmakla ilgileniyorduk. Gastriti (mide iltihabı) olan 74 hastanın yaklaşık %60'ında CagA proteinine karşı antikorlar vardı. Ancak onikiparmak bağırsağı ülseri olan 31 hastanın hepsinde bu antikorlar vardı (bkz. T. L. Cover ve diğ., "Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity", *Infection and Immunity* 58 [1990]: 603-10). İlk kez, ülsere yakalanma riski yüksek olan kişileri saptayabilen bir kan testimiz olmuştu. Yaklaşık bir buçuk yıl sonra İngiltere'de Jean Crabtree liderliğindeki bir

grup, gastritli ve ülserli insanlarda aynı proteini tespit edip aynı antikor oranlarını (gastritlilerin %60'ında, ülserlilerin %100'ünde) buldu ("Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology", *Lancet* 338 [1991]: 332-35). O noktada, kritik bir *H. pylori* proteini tanımladığımızdan emindim; okyanusun iki ayrı yakasında iki bağımsız grup neredeyse aynı gözlemleri yapmıştı, bu tesadüfi bir olay değildi. Onay, bir keşfi gerçek bir keşif haline getirir.

8. Bilimde sıklıkla olduğu gibi, İtalya'nın Siena kentindeki Biocene Şirketi'nden ikinci bir grup da benzer bir strateji izliyordu. Ülserle olan ilişkiyi biz daha önce fark etmiş ve geni daha önce klonlamıştık, ama onlar işe koyulunca aynı ilişkilerin çoğunu daha hızlı bir şekilde ortaya çıkardılar. Aynı geni tanımladıklarını ve ona farklı bir isim verdiklerini şans eseri öğrendik. Ortak bir bilimsel işbirliği ruhunun rehberliğinde sonunda ortak bir isim olarak *cagA* (*cytotoxin-associated gene A*: sitotoksinle ilişkili gen A) üzerinde anlaştık, çünkü bu suşlar insan hücrelerine zarar veren olağandışı yüksek düzeyde sitotoksin üretmişti. Bu işbirliği, çalışma alanımızı, tek bir şey için iki farklı isim olduğunda ortaya çıkan belirsizlik ve bölünmeden kurtardı (bkz. M. Tummuru ve diğ., "Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production", *Infection and Immunity* 61 [1993]: 1799-809; A. Covacci ve diğ., "Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90 [1993]: 5791-95).
9. T. L. Cover ve diğ., "Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains", *Journal of Biological Chemistry* 269 (1994): 10566-73; ve T. L. Cover ve M. J. Blaser, "Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*", *Journal of Biological Chemistry* 267 (1992): 10570-575. Bu makaleler VacA adını verdiğimiz proteinin keşfini anlatıyor; daha sonra gene de *vacA* adını verdik. VacA bir toksin olarak keşfedilmişti ama şu anda ben onu bir sinyalleme molekülü olarak görüyorum; onun sayesinde *H. pylori* konağa isteğini iletiyor. VacA'nın etkilerinden biri, kendi sağkalımını garantilemenin bir yolu olarak T hücrelerinin bağışıklık yanıtını kısmak (bkz. B. Gebert ve diğ., "*Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation", *Science* 301 [2003]: 1099-102). Fazla kısılırsa, *H. pylori* için yeterli iltihaplanma ve dolayısıyla yeterli besin olmayabilir. Bu yüzden bir denge kurması gerekiyor. Yıllar önce Tim'le, CagA'nın gaz pedalı ve VacA'nın fren pedalı olduğu görüşündeydik. Hâlâ iyi bir fikir gibi görünüyor.
10. 1989'da *New England Journal of Medicine* dergisinde *H. pylori* ile gastrit ilişkisi hakkında bir makale yayımladık (C. P. Dooley ve diğ., "Prevalence

of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons", *New England Journal of Medicine* 321 [1989]: 1562-66), bir kez daha kan testimizin işe yararlığını teyit ettik. Dr. Nomura makaleyi okuduktan sonra bana mektup yazdı. Çoğunlukla posta ve bazen de telefon yoluyla iletişim kurduk. İkimiz için de çok önemli olan çok sayıda araştırmada yakın çalışmamıza ve birlikte gayet iyi iş çıkarmamıza rağmen yaklaşık on yıl boyunca aslında yüz yüze tanışmadık!

11. Hepsi de 1991'de yayımlanan dört makale, *H. pylori* taşımakla gastrik kansere yakalanmak arasında güçlü ilişkiler ortaya koydu: J. Parsonnet ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma", *New England Journal of Medicine* 325 (1991): 1127-31; A. Nomura ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii", *New England Journal of Medicine* 325 (1991): 1132-36; D. Forman ve diğ., "Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation", *British Medical Journal* 302 (1991): 1302-5; ve N. J. Talley ve diğ., "Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection", *Journal of the National Cancer Institute* 83 (1991): 1734-39. Sonradan gösterdik ki, *cagA*+ suşu taşımak gastrik kanser riskini ve onun öncülü olan kronik atrofik gastrit riskini yaklaşık iki kat artırıyor (M. J. Blaser ve diğ., "Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach", *Cancer Research* 55 [1995]: 2111-15; E. J. Kuipers ve diğ., "*Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status", *Journal of the National Cancer Institute* 87 [1995]: 1777-80).
12. D. Y. Graham, "The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*", *Lancet* 350 (1997): 70-71.
13. *H. pylori*'nin kadim olduğuna ilişkin kanıt: D. Falush ve diğ., "Traces of human migration in *Helicobacter pylori* populations", *Science* 299 (2003): 1582-85; B. Linz ve diğ., "An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*", *Nature* 445 (2007): 915-18; Y. Moodley ve diğ., "The peopling of the Pacific from a bacterial perspective", *Science* 323 (2009): 527-30; S. Breurec ve diğ., "Evolutionary history of *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations in Southeast Asia", *PLOS ONE* 6 (2011): e22058: 1-10; ve Y. Moodley ve diğ., "Age of the association between *Helicobacter pylori* and man", *PLOS Pathogens* 8 (2012): e1002693: 1-16.
14. J. Raymond ve diğ., "Genetic and transmission analysis of *Helicobacter pylori* strains within a family", *Emerging Infectious Diseases* 10 (2004): 1816-21.
15. M. J. Blaser, "*Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future", *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 11, suppl. 1 (1997):

103-7; "Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated?" 349 *Lancet* (1997): 1020-22; "Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era", *Gut* 43 (1998): 721-27; "In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray", *Annals of Internal Medicine* 130 (1999): 695-97.

16. M. J. Blaser ve D. Kirschner, "The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts", *Nature* 449 (2007): 843-49.

10. Mide Yanması

1. G. M. Eisen ve diğ., "The relationship between gastroesophageal reflux and its complications with Barrett's esophagus", *American Journal of Gastroenterology* 92 (1997): 27-31; ve H. B. El-Serag, "Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review", *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5 (2007): 17-26.
2. J. Lagergren ve diğ., "Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma", *New England Journal of Medicine* 340 (1999): 825-31.
3. 1950'de İngiliz cerrah Norman Barrett yemek borusunda anormal doku bulduğunu bildirdi. Artık bu anormalliğe Barrett yemek borusu diyoruz; kendisi de Sir Norman Barrett oldu.
4. Yemek borusu adenokarsinomu görülme sıklığı artıyor; bunun tek nedeni daha iyi tarama ve raporlama değil (bkz. H. Pohl ve H. G. Welsh, "The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence", *Journal of the National Cancer Institute* 97 [2005]: 142-46).
5. J. J. Vicari ve diğ., "The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease", *Gastroenterology* 115 (1998): 50-57; ve M. F. Vaezi ve diğ., "*cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus", *American Journal of Gastroenterology* 95 (2000): 2206-11. Daha yakın tarihli diğer GÖRH/Barrett araştırmalarından bazıları şunlar: D. Corley ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study", *Gut* 57 (2008): 727-33; ve L. A. Anderson ve diğ., "Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FIN-BAR case-control study", *Gut* 57 (2008): 734-39. Hepsi zıt ilişkiler gösteriyor ve Corley çalışmasından elde edilen en güçlü veriler, *cagA*+ suşları olan kişilerde Barrett yemek borusu oluşma riskinde %92'lik bir azalma olduğunu gösteriyor.

6. J. Labenz ve diğ., "Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis", *Gastroenterology* 112 (1997): 1442-47.
7. W. H. Chow ve diğ., "An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma", *Cancer Research* 58 (1998): 588-90; R. Peek ve diğ., "The role of *Helicobacter pylori cagA*+ strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions of the gastric cardia", *International Journal of Cancer* 82 (1999): 520-24; R. J. L. F. Loffeld ve diğ., "Colonization with *cagA*-positive *H. pylori* strains inversely associated with reflux oesophagitis and Barrett's oesophagitis", *Digestion* 62 (2000): 95-99; ve F. Kamangar ve diğ., "Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity", *Journal of the National Cancer Institute* 98 (2006): 1445-52.
8. 1990'ların sonlarında bilimsel kongrelerde sunulan iki çalışma çok öğreticiydi. Eurogast Araştırması'nda (P. M. Webb ve diğ., "Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study", *Gastroenterology* 116 [1999]: 269-76) 13 ülkeden üst gastrointestinal endoskopi yapılan 2850 hastanın mide biyopsileri incelendi ve midede üretilen proteinlerin kandaki düzeyleri değerlendirildi. O sıralar beklendiği gibi, *H. pylori* taşımayan kişilere kıyasla taşıyanlarda atrofik değişikliklerin işareti olan bir kan proteini (pepsinojen) görülme oranı daha yüksekti; ayrıca *cagA*-negatif suş taşıyanlara kıyasla *cagA*-pozitif suş taşıyanlarda kan proteini oranları daha da değişmişti. Aynı zamanlarda yapılan bir çalışmada, Y. Yamaji ve diğ. ("Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects", *Gut* 49 [2001]: 335-40) Japonya'da reflü olan kişilerde, mide kanseri olanlarda görülen mide dokusu değişiklikleri ve protein üretimi örüntüsünün tersinin görüldüğünü ortaya koydu. Mide kanserinin öncülü olan atrofik gastrit belirtileri arttıkça reflü sıklığı düşmüştü. Binlerce hastayla yapılan bu iki çalışma, *H. pylori*'nin mide ve yemek borusu hastalıklarında karışık roller oynadığını destekliyor.

11. Nefes Darlığı

1. *CagA*+ suşlarında etki mekanizması. *H. pylori*'nin, kendi ürünlerini mide duvarını kaplayan hücrelere taşıyabilen Tip-IV bir salgı sistemine sahip olduğuna ilişkin ilk kanıtı 1995'te yayımladık; ancak taşınan şeyin ne olduğunu bilmiyorduk (M. Tummuru ve diğ., *Helicobacter pylori* picB, a

homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells", *Molecular Microbiology* 18 [1995]: 867-76). 2000 yılı itibariyle birkaç araştırma grubu (bilhassa S. Odenbreit ve diğ., "Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by Type IV secretion", *Science* 287 [2000]: 1497-1500; ayrıca A. Covacci ve R. Rappuoli, "Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell", *Journal of Experimental Medicine* 191 [2000]: 587-92) Tip-IV bir sistem olduğunu ve enjekte ettiği maddenin, bizim (ve Covacci'nin) on yıl önce bulduğumuz CagA proteininin ta kendisi olduğunu kanıtlamıştı; biz onu benim serumumla *H. pylori* genleri kütüphanesini araştırırken bulmuştuk (bkz. 9. Bölüm). CagA'ya karşı antikor üretmiş olmama şaşmamalı; taşıdığım *H. pylori* suşu, proteini yıllardır her gün mide duvarıma enjekte ediyordu.

2. A. L. Kozyrskyj ve diğ., "Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life", *Chest* 131 (2007): 1753-59.
3. M. E. Fernández-Beros, L. Rogers, G. I. Pérez-Pérez, W. Hoerning, M. J. Blaser, J. Reibman, "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* is associated with later age of onset of asthma in urban adults", Mayıs 2005'te Amerikan Toraks Derneği'nin yıllık toplantısında özet sunuldu, San Diego/Kaliforniya.
4. 1990'ların sonlarında Guillermo, bir hükümet sözleşmesinin parçası olarak bu çalışmada 11.000'den fazla kişi üzerinde testler yaptı. Üstlerinde küçük numaralar yazan, ait oldukları kişiler hakkında hiçbir şey bilmediği serum tüpleri henüz eline geçmişti. Bütünüyle "kör" bir çalışmaydı ve numunelerin bazılarından, tahlillerin hakikaten ne kadar tekrarlanabilir olduğunu görmek için kasten iki kopya gönderilmişti. Guillermo'nun elde ettiği sonuçların gayet güzel bir şekilde tekrarlanabildiği ortaya çıktı; bu da sponsorları (ve bizi) çok memnun etti. Makale yayımlandıktan sonra (J. E. Everhart ve diğ., "Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States", *Journal of Infectious Diseases* 181 [2000]: 1359-63), USBİA III'ten çıkan birçok veri, nitelikli istatistikçilerin inceleyebileceği karmaşık tablolar ve elektronik çizelgeler halinde halkın erişimine açıldı. *H. pylori* ile obezite ilişkisini daha önce USBİA III kullanarak incelemiştik (I. Cho ve diğ., "*Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey", *American Journal of Epidemiology* 162 [2005]: 579-84) ve herhangi bir ilişki bulamamıştık, ancak karmaşık USBİA III veri setini kullanarak pratik yapmış olduk.
5. J. Reibman ve diğ., "Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population", *PLOS ONE* 3 (2008): e4060: 1-6; ve Y. Chen ve M. J. Blaser, "Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies", *Archives of Internal Medicine* 167 (2007): 821-27.

6. Y. Chen ve M. J. Blaser, "*Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma", *Journal of Infectious Diseases* 198 (2008): 553-60.
7. R. Rad ve diğ., "CD25+/Foxp3+ T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo", *Gastroenterology* 131 (2006): 525-37; ve K. Robinson ve diğ., "*Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses", *Gut* 57 (2008): 1375-85.
8. I. C. Arnold ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells", *Journal of Clinical Investigation* 121 (2011): 3088-93; ve M. Oertli ve diğ., "DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection", *Journal of Clinical Investigation* 122 (2012): 1082-96.
9. A. Nomura ve diğ., "*Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration", *Annals of Internal Medicine* 120 (1994): 977-81.
10. M. J. Blaser, "Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era", *Gut* 43 (1998): 721-27.

12. Daha Uzun

1. Dr. Lewis Goldfrank, NYU Langone Tıp Merkezi'nde ve Bellevue Hastane Merkezi'nde Acil Tıp Bölümü başkanı.
2. L. Mata, *The Children of Santa Maria Cauque: a Prospective Field Study of Health and Growth* (Cambridge, MA: MIT Press, 1978).
3. A. S. Beard ve M. J. Blaser, "The ecology of height: the effect of microbial transmission on human height", *Perspectives in Biology and Medicine* 45 (2002): 475-98.
4. Bugün bile *H. pylori*'nin erken yaşta nasıl edinildiğini tam olarak bilmiyoruz. *H. pylori*-negatif bir anneye sahip olmanın bir çocuğun organizmayı kapma riskini güçlü bir şekilde azalttığını biliyoruz, ancak şimdiye kadar *H. pylori* vajinada bulunmadı; ayrıca neredeyse tüm annelerin pozitif olduğu topluluklarda bile, çocuklarda bir yaşından önce nadiren saptıyoruz. Ya başından beri orada oluyor ve bastırılıyor ya da gerçekten daha sonra anneden ya da kardeşlerden, babadan ya da arkadaşlardan (kreş ve okulda) ediniliyor. Veya 100 pozitif çocuk için tüm bu yolların bir karışımı söz konusu olabilir, ama hâlâ bilinmiyor. Evdeki köpekten geçmediğini biliyoruz çünkü köpekler *H. pylori* taşımaz; onların kendi helikobakterleri var.

5. Bu, bir kişinin dışkısındaki mikropları diğerinin ağzına ileten bir mekanizmadır. Yiyecek, su, eller aracı olabilir. Çocuk felci, hepatit A ve tifo gibi bulaşıcı hastalıklar bu yolla bulaşır.
6. C. U. Nwokolo ve diğ., "Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*", *Gut* 52 (2003): 637- 40; ve F. François ve diğ., "The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin", *BMC Gastroenterology* 11 (2011): 37.
7. Beard ve Blaser, "The ecology of height".
8. M. J. Blaser ve D. Kirschner, "The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts", *Nature* 449 (2007): 84-49.

13. ... Ve Daha Şişman

1. Peki çalışmayı gerçekleştirmek için para nereden geldi? ABD'de ve başka yerlerde tıp biliminin finanse ediliş biçiminde bir paradoks var. Hibe alabilmek için sınanacak fikri destekleyen "ön verilere" sahip olmanız gerekir, uygulanabilir olup olmadığını görmek için. Fakat hibenin sağlayacağı para olmadan uygulanabilirlik (fizibilite) araştırmalarını nasıl yapacaksınız? Bu bir kısırdöngü. O zamanlar yeni bir fikri finanse edecek araçlara sahip olduğum için şanslıydım. İlk olarak, devam eden bir dizi araştırma projem olduğundan, yeni bir proje için kullanabileceğimiz ekipman ve malzemeleri yıllar içinde biriktirmiştim. Sonra, bir üniversitede olduğumdan, kendi kariyerlerini geliştirmenin bir yolunu arayan, yeni bir proje bulmaya çalışan öğrenciler ve kursiyerler vardı. Ilseung ile yollarımız bu nedenle kesişti. Ayrıca birkaç hayırseverden kendi takdirime göre kullanabileceğim destekler aldım. Kullanımı konusunda herhangi bir kısıtlama olmayan paranın, esnekliği nedeniyle iki kat değerli olduğunu söyleriz hep. Bu destekle, Laurie lisansüstü çalışması yapacağı bir laboratuvar ararken ona bir söz verebilirdim. Son olarak, şans da benden yanaydı. Bir meslektaşım, yaz boyu laboratuvarda çalışmak isteyen bir komşusundan söz etti. Onun Princeton öğrencisi olduğunu da ekledi, bu da onun belli bir düzeyde olduğunun iyi bir işaretiydi bana göre; nitekim Yael ile tanıştığımda bu düşüncem hemen doğrulandı. ABD'de, bilimin yürütülmesi girişimcilikle çok bağlantılıdır ve iyi fikirlerin ardından sıkı çalışmanın gelmesi, başarının olmazsa olmaz koşuludur.
2. Ilseung daha sonra New York Üniversitesi'nin Klinik ve Translasyonel Bilim Enstitüsü'ne (KTBE) başvurdu ve bu araştırmayı yürütmesine olanak tanıyan Ulusal Sağlık Enstitüleri destekli bir hibe aldı. Ilseung'un araştırma problemlerini çözmesine yardımcı olan bir danışman komitesinin üyesi olan KTBE direktörü Dr. Bruce Cronstein uzun yıllardır kemik metabolizmasını araştırıyordu ve kendi fare incelemeleri için kullandığı

bir DEXA makinesine sahipti. Bize yeni ufuklar açan o öneriyi sundu. Bilimde işleri tek başına halletmek pek olanaklı değildir.

3. I. Cho ve diğ., "Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity", *Nature* 488 (2012): 621-26. Bu, Ilseung'un laboratuvardaki en önemli çalışmasıydı ve ondan başka 12 biliminsanını daha –biyokimyacılar, hayvan deneycileri, bilişimciler, gen ifadesi analistleri– kapsıyordu; her biri çalışmanın farklı bir yönüne katkıda bulundu. Ancak Ilseung'un sabırlı araştırmaları ve 16 ay boyunca yeni deneyler yapıp çalışmamızı anonim eleştirmenler ve *Nature*'ın editörleri için netleştirmemiz meyvesini verdi; çalışmanın başlamasından beş yıldan uzun bir süre sonra makale nihayet yayımlandı.
4. Mikropsuz durum yapaydır; özel laboratuvarlar dışında mikropsuz hayvan olmaz. Mikropsuz hayvanların mikrobiyotaları geri kazandırıldığında, alışıldık (doğal) duruma geri döndürülerek "geleneksel duruma getirildikleri" söylenir.
5. Jeff'in deneylerinde mikropsuz fareler, yeni verilen mikrobiyotaya tepki verebilen canlı test tüpleri olarak kullanılabiliyordu. ("Mikropsuz", oyun sahasının düz ve temiz –bir nevi tabula rasa– olduğu anlamına geliyordu.) (P. Turnbaugh ve diğ., "A core gut microbiome in obese and lean twins", *Nature* 457 [2009]: 480-84.)
6. Laurie daha sonra, mikropları asıl konaklarından alıcılara ne derece sadık şekilde aktardığımızı değerlendirmek için çalışmalar yaptı. DNA dizileme sonuçları inanılmaz derecede iyi iş çıkardığımızı gösterdi. Varlıklarına dair yalnızca tek bir dizilimlik kanıta sahip olduğumuz mikroplar bile alıcılarda iyi bir şekilde temsil ediliyordu. Bu nedenle mikropsuz farelerin, STAT veya kontrol farelerinde olan mikroplarla kolonize edildiğinden emindik. İlginç bir şekilde, STAT mikropları topluluğu yeni konaklarında, tedavi edilmemiş mikroplar topluluğu kadar başarılı olamadı. Popülasyon daha dayanıksızdı ve yeni türlerin istilasına karşı daha az dirençliydi. Bu ikinci nesil STAT farelerinde mikrobiyota daha cılızdı ve bu da beni endişelendiriyor. Bkz. 15. Bölüm, "Antibiyotik Kışı".
7. Çocuklarda en yaygın kullanılan iki antibiyotik sınıfını incelemeye karar verdik. İlki penisilini, amoksisilini, Augmentin'i (amoksisilini etkisizleştirebilecek bakteriyel enzimleri inhibe eden ikinci bir bileşik içeren amoksisilin) ve sefalosporinleri kapsayan beta-laktamlardı. Amoksisilin ABD'de ve çoğu gelişmiş ülkede küçük çocuklara reçete edilen bir numaralı ilaçtır. 2010 yılında ABD'de çocuklara yaklaşık 23 milyon amoksisilin veya Augmentin kürü reçete edildi ve bu kürlerin 6,5 milyondan fazlası iki yaşın altındaki çocuklar içindi (G. Chai ve diğ., "Trends of outpatient prescription drug utilization in U.S. children, 2002-2010", *Pediatrics* 130 [2012]: 23-31). Bu, çocuk başına yılda ortalama olarak amoksisilin bazlı antibiyotiklerden yaklaşık bir kür anlamına gelir. Makrolidler, küçük ço-

cuklar için kullanılan antibiyotiklerin diğer bir sınıfıdır. En iyi bilineni, elli yılı aşkın bir süredir piyasada olan eritromisindir, ancak son yirmi yılda klaritromisin ve azitromisin (çok iyi bir pazarlama stratejisinden yararlanan Z-pak) dahil olmak üzere, daha uzun etkili ve daha geniş spektrumlu etkenler kullanılıyor. 2010 yılında ABD'li çocuklar, ABD'de en yaygın reçete edilen antibiyotik haline gelen azitromisinden 10 milyondan fazla kür kullandı. İlaç o kadar pahalıydı ki, satın alan herkes muhtemelen kullanmıştır. (Artık patenti kaldırıldı ve fiyatı düştü.) Kullandığımız tilosin, farelerde en kolay ve en ucuza kullanılabilen makrolid olup, doğru dozları bulmamıza yardımcı olan kapsamlı bir literatüre sahiptir.

8. İnsan boyundaki artış antibiyotikler keşfedilmeden önce başladı, en azından Batılı ülkelerde. Ancak bu deneyler (hem STAT hem de AAT), antibiyotiklerin –ki bunlar tek bir tiple de sınırlı değil– mikrobiyom bileşimini etkilediğini (aşağıya bakınız) ve yaşamın erken dönemindeki kemik gelişimini etkileyebileceğini gösteriyor. Yani bu da pekâlâ hikâyenin bir parçası olabilir ve Çin'de son zamanlarda görülen boy artış oranlarının, Avrupa ve ABD'de yüz yılda görülen artış oranlarını neden kırk yıl içinde yakaladığını açıklayabilir.
9. Washington Üniversitesi'nin St. Louis Yerleşkesi'nde büyük bir genom dizileme merkezi işleten Dr. Erica Sodergren ve Dr. George Weinstock ile yakın işbirliği içinde çalıştık. Onlardan dizileme bilgisini alır almaz, NYU öğretim üyesi ve biyoenformatik uzmanı Alex Alekseyenko, verileri deşifre edip gruplara ayırdı ve ardından analiz etti.
10. Annelerde ve kontrol farelerinde görülen mikropların birçoğunun varlığına ilişkin kanıt bulamadık. Ya kalıcı olarak ortadan kaldırılmışlardı ya da hâlâ mevcutlardı ama sayıları düşüktü yani onları saptayamayacağımız kadar az miktardalardı; bu durumda, tilosin rejiminin etkisi altında gelişen bakteriler tilosin vücuttan atıldıktan çok sonra bile onları bastırmaya devam ediyor demekti. Bunun nedeni, hayatlarının erken dönemlerinde bir avantaj –"kurucu etkisi"– elde etmeleriydi; böylece artmış olan sayılarını koruyabiliyorlardı.
11. Doktora sonrası asistan hekim olarak çalışırken kendisine danışmanlık yaptığım, şimdiyse uzun süredir arkadaşım olan Dr. Ernst Kuipers aracılığıyla, bu konuyu ele almak için Hollanda'da bir grupla çalışıyorduk. Rotterdam'da 10 binden fazla anne ile yeni doğan çocuklarının dahil olduğu büyük bir grup, gelişimle ilgili önemli sorulara yanıt sağlayabilecek türden bir araştırmaya kaydolmuştu; ancak makul sonuç verileri alabilmek için çocukların yeterince büyümesi birkaç yıl alacak. ABD ise Ulusal Çocuk Araştırması'nın ilk aşamalarında bulunuyor; bu araştırmanın hedefi yüz bine kadar çocuğu kaydettirmek, bol bol bilgi edinmek ve ne tür sonuçlar –özellikle astım, obezite ve diyabet– ortaya çıktığını görmek. Bu çalışmanın sonuçları da bundan yıllar sonra ortaya çıkacak.

12. New York Üniversitesi öğretim üyeleri Dr. Leo Trasande ve Dr. Jan Blustein, sırasıyla pediatri ve sağlık politikası alanlarında çalışan uzman epidemiyologlardır. Avon araştırmasını hem buldular (J. Golding ve diğ., "ALSPAC – the Avon Longitudinal Study of Parents and Children, I. Study methodology", *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 15 [2001]: 74-87) hem de analizlere öncülük ettiler (L. Trasande ve diğ., "Infant antibiotic exposures and early-life body mass", *International Journal of Obesity* 37 [2013]: 16-23; J. Blustein ve diğ., "Association of caesarian delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years", *International Journal of Obesity* 37 [2013]: 900-6).
13. Boston'da yapılan bir çalışmada (S. Y. Huh ve diğ., "Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool children: a prospective cohort study", *Archives of the Diseases of Childhood* 97 [2012]: 610-16), 1255 anne-çocuk ikilisinden sezaryenli olanlarda bebeğin obezite riskinin önemli ölçüde arttığı ortaya kondu. Kanada'da yapılan bir çalışma (K. Flemming ve diğ., "The association between caesarean section and childhood obesity revisited: a cohort study", *Archives of the Diseases of Childhood* 98 [2013]: 526-32), sezaryenin genel olarak bir risk faktörü olduğunu gösterdi; ancak annenin fazla kilolu olma durumu hesaba katıldığında sezaryen etkeni devre dışı kalıyordu. Avon araştırmasına dayanan çalışmamızda da (J. Blustein ve diğ.) benzer şekilde, riskin neredeyse tamamı halihazırda fazla kilolu olan annelerden doğan bebeklerdeydi. Bunun pek çok olası açıklaması var; açıklamalardan biri, fazla kilolu annelerin zaten zayıflamış bir mikrobiyotaya sahip olduğu ve sezaryenin bir sonraki nesilde soruna katkıda bulunduğu şeklinde. 2009'da sezaryen oranının %50'nin üzerine çıktığı, yani ülkedeki 3 milyon doğumun yarısından fazlasının sezaryenle gerçekleştiği Brezilya'da iki çalışma farklı sonuçlar verdi. H. A. S. Goldani ve diğ. ("Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study", *American Journal of Clinical Nutrition* 93 [2011]: 1344-47), 1978 yılında doğmuş bir grup insanı 23 ila 25 yıl sonra incelediler ve sezaryenle doğan bebeklerin obezite oranında, diğer faktörlerle açıklanamayan yaklaşık %50'lik bir artış buldular. F. C. Barros ve diğ. de ("Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts", *American Journal of Clinical Nutrition* 95 [2012]: 465-70) daha sonraki bir tarihte doğan üç grubu inceleyerek aynı yönde etkiler olduğunu ortaya koydular; ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yazarlar çalışmalarında, açıklanamayan kafa karıştırıcı faktörleri ele alıyordu. Bununla birlikte, aynı yazarların daha sonraki bir çalışmasında (B. L. Horta ve diğ., "Birth by Caesarean Section and Prevalence of Risk Factors for Non-Communicable Diseases in Young Adults: A Birth Cohort Study", *PLOS ONE* 8 [2013]: e74301),

1982 doğumlu grubun 18 yaşında orduya giriş sınavlarına kadar yapılan (ve 23 yaşına kadar devam eden) takibinde, sezaryenin artan vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağı miktarı ve ayrıca sistolik kan basıncıyla ilişkili olduğunu buldular.

14. Bazı çalışmaların sezaryene bağlı risk artışı olduğunu gösterdiği diğer hastalıklar için bkz. A. K. Hansen ve diğ., "Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study", *British Medical Journal* 336 (2008): 85-87; C. Roduit ve diğ., "Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section", *Thorax* 64 (2008): 107-13; H. Renz-Polster ve diğ., "Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood", *Clinical and Experimental Allergy* 35 (2005): 1466-72; P. Bager ve diğ., "Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses", *Clinical and Experimental Allergy* 38 (2008) 634-42; ve C. R. Cardwell ve diğ., "Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies", *Diabetologia* 51 (2008): 726-35. Her çalışma bu hastalıklarla bir ilişki göstermiyor; bazı çalışmalar küçük ve zayıf kalıyor, bazı başkaları da karışıklığa neden olan faktörler içeriyor, ancak sezaryenin biyolojik bedellerinin sadece doğumdan sonraki ilk ayla sınırlı kalmadığına ilişkin kanıtlar kesinlikle artıyor.

14. Çağımızın Salgınlarına Bir Bakış Daha

1. Tip-1 diyabet epidemiyolojik açıdan ABD'de değişiyor: T. H. Lipman ve diğ., "Increasing incidence of type 1 diabetes in youth. Twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry", *Diabetes Care* 36 (2013): 1597-1603; Avrupa'da da değişiyor: C. C. Patterson ve diğ., "Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicenter prospective registration study", *Lancet* 373 (2009): 2027-33.
2. E. Bonifacio ve diğ., "Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk", *Diabetes* 60 (2011): 3300-306; R. M. Viner ve diğ., "Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes: findings from a longitudinal national birth cohort", *Diabetic Medicine* 25 (2008): 1056-61; M. Ljungkrantz ve diğ., "Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood", *Pediatric Diabetes* 9 (2008): 50-56; ve E. Hypponen ve diğ., "Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children", *Diabetes Care* 23 (2000): 1755-60. İngiltere'ye göç edenler üzerinde yapılan klasik araştırmalarda, Bodansky ve çalışma arkadaşları yeni yerde (Birleşik Krallık) doğan çocukların, eski ülkede

doğanlara göre daha yüksek diyabet oranları sergilediğini gösterdi (H. J. Bodansky ve diğ., "Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population", *British Medical Journal* 304 [1992]: 1020-22). Tüm bunlar birlikte, Tip 1 diyabet oranlarını artıran güçlü çevresel etkilere işaret ediyor, ancak çiftlik maruziyeti önemli görünmüyor (K. Radon ve diğ., "Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study", *Diabetes* 54 [2005]: 3212-16).

3. Obez olmayan diyabetik fareler, çocuklarımızdaki Tip 1 diyabete benzeyen birçok özelliği olan, otoimmün diyabet olmaya yatkın özel bir fare suşudur. Bu farelerde, insülinin üretildiği yer olan Langerhans Adacıkları'nda bağışıklık yanıtı dolayısıyla artan yıkım görülür. Suş ilk olarak 1970'lerin sonlarında Japonya'da fark edilmiştir (bkz. H. Kikutani ve S. Makino, "The murine autoimmune diabetes model: NOD and related strains", *Advances in Immunolology* 51 [1992]: 285-322). Dişi farelerin %50-80'inde ve erkeklerin %20-40'ında diyabet gelişir. İlginç bir şekilde, fareler son derece temiz kafeslerde ve odalarda tutulduğunda daha fazla diyabet olurlar. Çok sayıda ortak uyuma alanı bulunan odalarda oranlar düşer. Genel gözlem "Kir korur" şeklindedir. Bu durum, varlıkları diyabet oluşma riskini etkileyen bulaşıcı etkenlerin (mikropların) bulunduğunu akla getirir. Obez olmayan diyabetik farelerdeki cinsiyetler arası fark insanlardakinden farklıdır, ancak ikiliğin altında yatan ilgili faktörlerin analizlerine izin verir.
4. Ali'yle bunu tartıştık. Çocukluk Diyabeti Araştırma Vakfı sınırlamasına rağmen, başarıya ulaşmak için iki şans istediğimizden hem AAT hem de STAT çalışacağımız konusunda anlaştık. Neyse ki bir hayırseverden ek harcamalar için kullanabileceğim başka fonlarım vardı; Ali de kariyerinde ilerlemek için Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nden destek almıştı. JDRF'den fon sağlama vaadiyle Ali'ye dedim ki, "Hazırlık çalışman çok iyi gidiyor, tıp fakültesinden bir yıl yerine daha fazla izin alıp çalışman için doktora alsana?" Bu, kariyer planlarında büyük bir değişiklik gerektirecekti. Bunu ona bir cuma günü önermiştim. Pazartesi günü karar vermiş durumdaydı. Bana heyecanla "Girişeceğim bakalım!" dedi ve NYU MD/PhD programı onu hemen kabul etti. Şimdiden önemli keşifler yapan inanılmaz bir öğrenci oldu.
5. Çölyak hastalığının görülme sıklığı artıyor: T. Not ve diğ., "Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors", *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 33 (1998): 494-98. ABD'de 250 sağlıklı kan bağışçısından biri: P. H. R. Green ve diğ., "Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey", *American Journal of Gastroenterology* 96 (2001): 126-31. 133 erişkinden biri; eğer ilgili bozukluklar dahil edilirse 56'da biri: J. F.

Ludvigsson ve diğ., "Increasing incidence of celiac disease in a North American population", *American Journal of Gastroenterology* 108 (2013): 818-24. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Araştırması verilerine göre 141'de biri: A. Rubio-Tapia, "The prevalence of celiac disease in the United States", *American Journal of Gastroenterology* 107 (2012): 1538-44.

6. K. Marild ve diğ., "Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study", *BMC Gastroenterology* 13 (2013): 109.
7. B. Lebwohl ve diğ., "Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization", *American Journal of Epidemiology* 178 (2013): 1721-30.
8. K. Marild ve diğ., "Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study", *Gastroenterology* 142 (2012): 39-45.
9. A. Hviid ve diğ., "Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood", *Gut* 60 (2011): 49-54.
10. A. L. Kozyrskyj ve diğ., "Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life", *Chest* 131 (2007): 1753-59.
11. S. H. Sicherer ve diğ., "US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up", *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (2010): 1322-26.
12. L. Hicks ve diğ., "US outpatient antibiotic prescribing, 2010", *New England Journal of Medicine* 368 (2013): 1461-62.
13. G. Chai ve diğ., "Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010", *Pediatrics* 130 (2012): 23-31.
14. Makrolidlere ilişkin HKÖM verileri ilk olarak bir toplantıda paylaşıldı (L. Hicks ve diğ., "Antimicrobial prescription data reveal wide geographic variability in antimicrobial use in the United States, 2009", Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 48. yıllık toplantısında sunuldu, Vancouver/Kanada, 21-24 Ekim 2010); özeti şu adreste bulunuyor: https://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper3571.html. Toplam antibiyotik kullanımına ek olarak, biliminsanları hem makrolid kullanımını hem de florokinolon kullanımını incelediler. Florokinolonlar siprofloksasin, levofloksasin ve diğerlerini içeriyor. Üç harita da –toplam kullanım, makrolidler ve florokinolonlar– çok benzer görünüyor. Ben makrolidlere odaklanıyorum çünkü florokinolonlar genellikle çocuklar için kullanılmazken makrolidler kullanılıyor. Azitromisin 2010 yılında ABD'li çocuklara en çok reçete edilen iki numaralı antibiyotikti (bkz. G. Chai ve diğ., "Trends of outpatient prescription drug utilization in US children"). HKÖM verileri hangi makrolidlerin hangi durumda kullanıldığını ayırt etmiyor, ancak azitromisinin satışlardaki dikkate değer artışı nedeniyle her yerde hâkim olması muhtemel. Son bir uyarı da şu ki, HKÖM haritaları

her yaşta antibiyotik kullanımını gösteriyor. Yaşam yılına göre ayrılmadığından, her yaşta gözlemlenen ilişkilerin çocuklar için de geçerli olup olmadığını bilmiyoruz. Bu tür analizler yapılmalı. Obezite seviyeleri kaynağı: "Overweight and Obesity" (Atlanta: CDC, 2012), erişim adresi: http://www.cdc. gov/obesity/data/adult.html.

15. Otizmle ilgili bir sorunun genel olarak kabul edilen ilk yazılı gözlemi, Johns Hopkins Hastanesi'nde bir çocuk psikiyatrisi kliniği kurmuş olan Avusturya doğumlu Leo Kanner'ın makalesiydi (L. Kanner, "Autistic disturbances of affective contact", *Nervous Child* 2 [1943]: 217-50). Tanınmasından bu yana, otizmin ve bununla ilgili bozuklukların aşırı teşhisine yönelik bir eğilime rağmen, yükselişine dair pek çok kanıt var. Bkz. I. Hertz-Picciotto ve L. Delwiche, "The rise in autism and the role of age at diagnosis", *Epidemiology* 20 (2009): 84-90; C. J. Newschaffer ve diğ., "The epidemiology of autism spectrum disorders", *Annual Review of Public Health* 28 (2007): 235-58. 2012'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, her 88 çocuktan birinin otizm spektrumu bozukluğuna sahip olduğuna ilişkin bir tahmin yayımladı (http://www.cdc.gov/media/releases/2012/ p0329_autism _disorder.html).
16. Bağırsakların beyne sinyal gönderdiğine ve mikrobiyomun bu sürece dahil olduğuna dair araştırmalar: J. F. Cryan ve T. G. Dinan, "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior", *Nature Reviews Neuroscience* 13 (2012): 701-12; ve R. Diaz Heijtz ve diğ., "Normal gut microbiota modulates brain development and behavior", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (2011): 3047-52.
17. D. Kiser ve diğ., "Review: the reciprocal interaction between serotonin and social behavior", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36 (2012): 786-98; ve B. O. Yildirim ve J. J. L. Derksen, "Systematic review, structural analysis and a new theoretical perspective on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathology and sociopathy", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37 (2013): 1254-96.
18. Birincil referansların çoğunu içeren bu konuyu inceledik (C. S. Plottel ve M. J. Blaser, "Microbiome and malignancy", *Cell Host & Microbe* 10 [2011]: 324-35).
19. M. C. King ve diğ., "Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2", *Science* 302 (2003): 643-46. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, ABD'li kadınların yaklaşık %12'si hayatlarının bir döneminde meme kanserine yakalanıyor, ancak BRCA1'de mutasyona sahip olan kadınların yetmiş yaşından önce kansere yakalanma olasılığı %55 ila 65 ve BRCA2'de mutasyona sahip olan kadınların riski %45. Yumurtalık kanseri daha az yaygın ama bir BRCA mutasyonuna sahip olmak riski artırıyor (genel popülasyonda yaşam boyu risk %1,4; BRCA1 ile risk

%39 ve BRCA2 ile risk %11-17). Dr. Mary Claire King, BRCA1'i keşfedenlerden biriydi ve önemini anlamak için yapılan çalışmalarda öncü oldu. *Science* dergisindeki 2003 tarihli incelemesinde, bu mutasyonlara sahip olan kadınların farklı yaşlarda meme kanserine yakalandığını gösteren veriler yer alıyordu. Ancak beni özellikle endişelendiren şey, 1940'tan sonra doğan kadınlar arasında yaş eğrisinin sola kaymış olmasıydı. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarına sahip olan 1940 sonrası doğumlu kadınların herhangi bir yaşta meme kanserine yakalanma riski, 1940'tan önce doğan kadınlara göre çok daha yüksekti. Kapsamlı genetik analizler yapılmamış olsa da, bu tür veriler bu kadınlarda görülen genetik riske ilaveten güçlü bir çevresel risk olduğunu düşündürüyor.

20. M. J. Blaser ve S. Falkow, "What are the consequences of the disappearing human microbiota?", *Nature Reviews Microbiology* 7 (2009): 887-94.
21. Rachel Carson'ın *Sessiz Bahar*'ını okuduğumda 13 yaşındaydım. Gezegenimizdeki her şeyin birbiriyle nasıl bağlantılı olduğu konusundaki düşüncelerimi derinden etkilemişti. (*Silent Spring*, New York: Houghton Mifflin, 1962; Türkçesi: *Sessiz Bahar*, çev. Çağatay Güler, Palme, 2004.)

15. Antibiyotik Kışı

1. Peggy Lillis'in ailesi, halkın *C. diff* hakkında eğitilmesini teşvik etmek için Peggy Lillis'i Anma Vakfı'nı kurdu.
2. R. E. Polk ve diğ., "Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy", *Clinical Infectious Diseases* 44 (2007): 664-70.
3. V. G. Loo ve diğ., "A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality", *New England Journal of Medicine* 353 (2005): 2442-49; ve M. Warny ve diğ., "Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe", *Lancet* 366 (2005): 1079-84.
4. "CDC Threat Report 2013: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013", internet adresi http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.
5. Marjorie Bohnhoff ve çalışma arkadaşlarının ilk yaptıkları deneyler, fareler bir günlüğüne streptomisin antibiyotiğine maruz kaldıktan sonra, onların yarısını enfekte etmek için gereken *Salmonella* dozunun yaklaşık 100.000 bakteriyel hücreden 3 bakteriyel hücreye indiğini ortaya koydu (M. Bohnhoff ve diğ., "Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental Salmonella infection", *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 86 [1954]: 132-37). Daha

sonra ekip çalışmayı genişleterek penisilinin de streptomisin kadar etkili olduğunu, kendi kendine kolonize olamayan bir *Staphylococcus* türüne karşı farelerin duyarlılığını artırabildiklerini, antibiyotiği dokulara enjekte etmenin hiçbir etkisinin olmadığını, dolayısıyla normal bağırsak bakterilerinin koruyucu bir etkisi olduğunu ve antibiyotiklerce yok edilmelerinin enfeksiyonları teşvik ettiğini gösterdiler (M. Bohnhoff ve C. P. Miller, "Enhanced susceptibility to Salmonella infection in streptomycin-treated mice", *Journal of Infectious Diseases* 111 [1962]: 117-27). Bunlar ve diğer gözlemler elli yıldan daha eski ama büyük ölçüde unutulmuş durumda.

6. C. Ryan ve diğ., "Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk", *Journal of the American Medical Association* 258 (1987): 3269-74.
7. M. Sjölund ve diğ., "Long-term persistence of resistant Enterococcus species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*", *Annals of Internal Medicine* 139 (2003): 483-87; ve M. Sjölund ve diğ., "Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after a single course of clarithromycin", *Emerging Infectious Diseases* 11 (2005): 1389-93. *Staphylococcus epidermidis* insan derisini kolonize eden çok yaygın bir *Staphylococcus* türüdür ve patojen olma potansiyeli *S. aureus*'tan çok daha azdır. Miktarındaki değişiklik, cilt ortamındaki bozulmaların iyi bir göstergesidir.
8. Son birkaç yılda, vücudumuzdaki yerleşik bakteri popülasyonlarının ve ayrıca onların taşıdıkları genlerin anahatlarını tanımlayan temel çalışmalar yapıldı. Bu alana bir giriş için bkz. C. Huttenhower ve diğ., "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome", *Nature* 486 (2012): 207-14; ve J. Qin ve diğ., "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing", *Nature* 464 (2010): 59-64.
9. T. Yatsunenko ve çalışma arkadaşları, ABD'deki yetişkinlerin bağırsaklarında, Malawi'deki insanlarda veya Venezuela'daki Amerika Yerlilerinde olanlardan sırasıyla %15-25 daha az bakteri türü olduğunu buldu (T. Yatsunenko ve diğ., "Human gut microbiome viewed across age and geography", *Nature* 486 [2012]: 222-27). Le Chattlier ve çalışma arkadaşları Avrupalıların büyük bir bölümünün, bakteriyel genleri eksiksiz olan Avrupalılardan yaklaşık %40 daha az bakteriyel gene sahip olduğunu buldular. Düşük gen sayılarına sahip olanların obez olma olasılığı daha yüksekti (E. Le Chatelier ve diğ., "Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers", *Nature* 500 [2013]: 541-46). Bu veriler yerleşik mikroplarımızın tükenmesinin obeziteye yatkınlık oluşturduğu fikrimizle uyumlu olsa da (M. J. Blaser ve S. Falkow, "What are the consequences of the disappearing human microbiota?", *Nature Reviews Microbiology* 7 [2009]: 887-94), henüz nedenselliğin yönünü belirlemeye izin vermiyorlar.

16. Çözümler

1. Lyme hastalığına *Borrelia burgdorferi* bakterisi neden olur. Bu bakteri çoğunlukla kemirgenlerde yaşar ama keneler tarafından geyik ya da insan gibi daha iri memelilere de aktarılabilir.
2. Antimikrobiyal ve antifungal bir etken olan triklosan, hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için 1960'ların sonlarından beri kullanılıyor. 1970'lerde insan vücudunun kokmasına katkıda bulunan mikrobiyal popülasyonları azaltmak için koltukaltı deodorantlarına kondu. Bugün triklosan binlerce üründe bulunuyor: sabunlarda, diş macunlarında, pizza kesicilerde, gargaralarda, giysilerde, temizlik malzemelerinde, şiltelerde ve bazı yer döşemelerinde; bakteri veya mantar sayısını azaltmak isteyebileceğiniz her yerde. Ayrıca sadece hastanelerde değil, marketlerde, ofislerde, dersliklerde, konferans merkezlerinde, otellerde, spor salonlarında, hatta her yerde küçük el dezenfektanı dispenserleri görürsünüz. Reklamcılar mikropları kötülerken, halk da triklosan ve benzer antibakteriyel etkilere sahip birçok ürüne para harcıyor. Triklosanın üzerimizde yaşayan bakteri topluluklarını etkilediğine dair kanıtlar artıyor. Bkz. S. Skovgaard ve diğ., "Staphylococcus epidermidis isolated in 1965 are more susceptible to triclosan than current isolates", *PLOS ONE* 16 (2013): e62197; D. J. Stickler ve G. L. Jones, "Reduced susceptibility of Proteus mirabilis to triclosan", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52 (2008): 991-94; A. E. Aiello ve diğ., "Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48 (2004): 2973-79.
3. G. Chai ve diğ., "Trends of outpatient prescription drug utilization in U.S. children, 2002-2010", *Pediatrics* 130 (2012): 23-31. 2010 yılında ABD'li çocuklara verilen ilk sekiz ilaçtan beşi antibiyotikti ve 41 milyondan fazla ayrı küre karşılık geliyordu. İstikrarlı bir durumda, sadece bu beş antibiyotik, yaşamın ilk on sekiz yılında çocuk başına yaklaşık on küre karşılık gelir ve kanıtlar son yıllarda gelişme kaydettiğimizi, dolayısıyla oranın muhtemelen geçmişte daha da yüksek olduğunu gösteriyor. Beş ilaçtan dördü beta-laktam antibiyotikler, bir anlamda penisilinin ardılları; diğeri ise "Z-pak" olarak bilinen azitromisin. İlginç bir şekilde, 13 milyon küre karşılık gelen ilk sekiz ilacın diğer üçü çoğunlukla astım için kullanılıyor (bkz. 11. Bölüm).
4. L. Hicks ve diğ., "US outpatient antibiotic prescribing, 2010", *New England Journal of Medicine* 368 (2013): 1461-62.
5. O. Cars ve diğ., "Variation in antibiotic use in the European Union", *Lancet* 357 (2001): 1851-53. Fransa'da, yakınındaki Hollanda'ya kıyasla dört katın üstünde fazla kullanım vardı.

6. V. Blanc ve diğ., "'Antibiotics only when necessary' campaign in the Alpes-Maritimes District: no negative impact on invasive infections in children in the community 1998-2003", *Presse Med* 37 (2008): 1739-45. Kullanım yaklaşık olarak yarıya indi (B. Dunais ve diğ., "Antibiotic prescriptions in French day-care centres: 1999-2008", *Archives of Disease in Childhood* 96 [2011]: 1033-37).
7. ABD çalışmasına yanıt olarak İsveçli araştırmacılar ülkelerinin 2012'deki antibiyotik kullanımını özetlediler. Farklar çarpıcıydı. Toplam kullanım ABD'nin yarısından daha az (%47) olmakla kalmıyor, aynı zamanda yaşamın ilk üç yılında, en önemli dönemde, ortalama olarak İsveçli çocuklar bir buçuk kürden az antibiyotik alıyordu; ABD'de ise yaklaşık dört kür alıyorlar. İsveçli çocuklarda daha yüksek ölüm oranı görmüyoruz (hatta daha düşük) veya daha fazla işitme kaybı görmüyoruz. Bölgesel farklılık da daha az; kentsel Stockholm (408/1000) ile kırsal kuzey (315/1000) arasındaki fark yaklaşık %30. Bkz. A. Ternhag and J. Hellman, "More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010", *New England Journal of Medicine* 369 (2013): 1175-76. Bu rakamlar bize antibiyotik reçetelerinde hatırı sayılır azaltmaların kolayca yapılabileceğini gösteriyor.
8. Babama seksenlerinin sonlarında düşük dereceli lenfoma tanısı kondu. Herhangi bir tedavi görmeden beş yıl boyunca iyiydi ama sonra şiddetli bir anemiye yakalandı. Artık tedaviye gerek vardı. Kötü huylu hücrelerinin yüzeyindeki bir protein için bir antikor aldıktan sonra ânında ve olumlu bir tepki verdi. Her seferinde birkaç saat televizyon izleyerek bir sandalyede otururken, toplamda dört adet haftalık enjeksiyon aldı. Tedavi harikaydı, ancak 110.000 dolarlık maliyet çok büyüktü. Sonraki birkaç yılda bu kürlerden üçüne daha gerek oldu ve şimdi, yaklaşık beş yıl sonra, gayet iyi. Bütün bu yıllar boyunca sigorta primlerini ödedi ve Sosyal Güvenlik'e de katkısını yaptı. Bu tasarlanmış ilaçla tedavi olması, kesinlikle yaşamının hem kalitesini hem de uzunluğunu artırdı. İlaç şirketleri ve hastaneler, sigorta ödemeye devam ettiği sürece bu şekilde büyük getiriler elde edebilir. Babamın nispeten alışılmadık bir durumu var. Ama küçük çocuklardaki milyonlarca enfeksiyonu, kabaca tarif ettiğim gibi tasarlanmış ilaçlarla tedavi etmek bankayı çökertirdi; farklı bir ekonomiye gerek var.
9. X. Hu ve diğ., "Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (2013): 12792-97.
10. A. Zaas ve diğ., "A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection", *Science Translational Medicine* 5 (2013): 203ra126.
11. L. Dong, "Antibiotic prescribing patterns in village health clinics across 10 provinces of Western China", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

62 (2008): 410-15. Hastaneler hastalara satılan antibiyotiklerin fiyatını artırabilir ve aşırı kullanımlarını mali açıdan caydırıcı kılabilir. Bir tahmin, Çinli hastaların ABD'li hastalardan iki kattan fazla antibiyotik kullandığı, domuz çiftliklerinde ise kullanımın dört kat fazla olduğu yönünde. Büyük domuz çiftliklerinde yapılan bir araştırmada Y.-G. Zhu ve çalışma arkadaşları, genellikle aşırı yüksek konsantrasyonlarda olan 149 farklı antibiyotiğe direnç geni buldu (Y.-G. Zhu ve diğ., "Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 [2013]: 3435-40).

12. Divertikülit, kolonda parmak boyutunda veya daha küçük bir dış kese oluşumu olan divertikülozun bir komplikasyonudur. Divertikülozun genellikle hiçbir semptomu yoktur ve çoğunlukla yaşlanmayla ilişkilidir, ancak bazen divertikülite yol açar. Sözü edilen hastada olduğu gibi, kese duvarının iltihaplanması nedeniyle ateşli, ağrılı bir hastalık olabilir.
13. Birkaç probiyotik, bulaşıcı hastalıkları tedavi etmede veya önlemede başarılı oldu. Probiyotiklerin *C. diff* enfeksiyonunu önlemeye yardımcı olabileceğine ve muhtemelen özellikle virülan *E. coli* (O157:H7) suşlarının neden olduğu ciddi enfeksiyonlara karşı korumaya yardımcı olabileceğine ilişkin sınırlı kanıtımız var (K. Eaton ve diğ., "A cocktail of non-pathogenic bacteria naturally occurring in the digestive tract of healthy humans can protect against a potentially lethal *E. coli* infection [EHEC 0157:H7]", Denver Colorado'da Mayıs 2013'te Amerikan Mikrobiyoloji Topluluğu 113. Yıllık Toplantısı'nda özet sunumu yapıldı). Eaton ve çalışma arkadaşları, altı adet normal insan bağırsağı kommensaliyle kolonize olmuş farelere ve hiç kolonize olmamış farelere EHEC (enterohemorajik *Escherichia coli*) verdi. İlk grupta toksin üretimi olmadığını ama ikinci grupta yüksek düzeyde toksin üretimi olduğunu buldular. Bu bulgular ciddi EHEC enfeksiyonlarının önlenmesi veya tedavisi için probiyotiklerin kullanılma ihtimaline işaret ediyordu.
14. Dışkısal aktarımların yineleyen *C. diff* enfeksiyonu olan hastaları iyileştirmede işe yaradığına ilişkin somut kanıt (E. van Nood ve diğ., "Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*", *New England Journal of Medicine* 368 [2013]: 407-15).
15. R. A. Koeth ve diğ., "Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis", *Nature Medicine* 19 (2013): 576-85; W. H. W. Tang ve diğ., "Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk", *New England Journal of Medicine* 368 (2013): 1575-84.
16. Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından bir grup hekim ve biliminsanından (ben dahil) karar hakkında yorum yapmaları istendi. Bunun uygun olduğu konusunda fikir birliğine vardık, gerekçesini ve sonuçlarını tartıştık. Bkz. G. Hecht ve diğ., "What is the value of an FDA IND for fecal

microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection?", *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12 (2014): 289-91.

17. I. Pantoja-Feliciano, "Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development", *ISME Journal* 7 (2013): 1112-15. Doktorası için Gloria ile çalışan Ida, farelerdeki mikrobiyotanın annelerinin vajinası ve bağırsağıyla olan ilişkisini inceledi. Yaşamın en başlarında, yavruların bağırsak organizmaları annelerinin vajinasındakilere benziyordu. Emdikleri süre boyunca, laktobasil gibi birkaç belli başlı bakterinin baskın olduğu çok sınırlı bir mikrobiyotaya sahiplerdi; emmeyi bıraktıktan sonra profil tekrar değişti ve annelerinin bağırsaklarına benzer hale geldi. Gloria'nın grubu birkaç kısa hafta içinde çocukların bağırsak sakinlerinin erken yaşam gelişimini özetlemişti.
18. Colorado'da geniş bir araştırma grubunun başında bulunan Rob Knight – Yeni Zelanda kökenli çok uzun boylu ve zayıf bir biyokimyacı– mikrobiyomun karmaşıklığını analiz edecek ve ters evrişim (dekonvolüsyon) yapacak yazılım programlarını oluşturmada çok parlaktı. İspanya kökenli José Clemente, Rob ile çalışmak için Japonya üzerinden buraya gelmişti; artık New York'ta kendi laboratuvarı var. Rob bir konferans için buradaydı ve bizde kalıyordu. José de metroya atlayıp gelmişti. Ben kendi çalışmam hakkında konuşmak için Brown'a giden trene binmeye hazırlanıyordum, ama yine de onları dinlemekten ve keşiflere bizzat tanık olmaktan kendimi alamadım.
19. M. J. Blaser, "Science, medicine, and the future: *Helicobacter pylori* and gastric diseases", *British Medical Journal* 316 (1998): 1507-10.

Sonsöz

1. Küresel ısınma konusunda, biliminsanı olmayanlar için kaleme alınmış kapsamlı bir çalışma için bkz. B. E. Johansen, *The Encyclopedia of Global Warming Science and Technology*, c. 1 ve 2 (Santa Barbara, Kaliforniya: Greenwood Publishing, 2009); ayrıca bazı çözümler için bkz. M. Z. Jacobson ve M. A. Dilucchi, "A path to sustainable energy by 2030", *Scientific American* 301 (2009): 58-65.

Dizin

acil durum mikropları 55, 216, 217
adenokarsinom 20, 109, 146, 148, 149
adrenalin 113
akciğer kanseri 134, 135
amip 31, 61
aralıklı antibiyotik tedavisi (AAT) deneyleri 183-84, 185, 191-92, 213
astım 18, 19, 21, 124, 150-60, 187, 195, 199-200, 204, 219, 230
Akdeniz diyeti 51
alerjiler
  antibiyotikler ve alerjiler 200-201
  deri testi 156
  gıda alerjileri 18, 20, 21, 193-97, 200-1, 219
  gluten alerjisi 20, 193-97, 219
  H. pylori ve alerjiler 20, 193-97, 219, 151-50
  kabuklu yemiş alerjileri 20, 200, 219
  penisilin alerjisi 82
algler 31, 41, 100
Avon araştırması 185-86
amfibiyoz 25, 141, 149
amino asitler 47, 48
amoksisilin 89, 92-94, 120, 183-84, 193, 195, 201, 223
ampisilin 71, 120
anaerobik bakteriler 44, 207
anemi 198
anne sütü 114, 121, 186, 240
antibiyotikler
  antibiyotik direnci (bkz. direnç, antibiyotiğe)
  antibiyotik kışı 207-21
  antibiyotik kullanımının düşmesi 223-27
antibiyotiklerin aşırı kullanımı 22, 27, 57, 84-98, 110, 124, 139, 149, 170, 179-80, 185-86, 191-203, 207-25, 242-43
antibiyotiklerin geliştirilmesi 69-83, 228-30
astım ve antibiyotikler (ayrıca bkz. spesifik antibiyotikler) 153-54, 199-200
beyin gelişimi ve antibiyotikler 202-3
büyüme teşviki olarak antibiyotikler 101-6, 124, 169-70, 172-76, 201, 227-28
çiftçilikte antibiyotik kullanımı 99-106, 124, 169-70, 172-76, 201, 227-28
çölyak hastalığı ve antibiyotikler 193-97
çözümler 222-40
dar spektrumlu antibiyotikler 95, 229-30
diyabet ve antibiyotikler 191-92
erken antibiyotik kullanımı ve etkileri 84-98, 169-86, 191-203
gebelikte ve doğumda antibiyotikler 120-23
geniş spektrumlu antibiyotikler 92, 95, 123, 216, 228, 230
gıda alerjileri ve antibiyotikler 200-1
gıdalardaki antibiyotikler 100, 102-6, 169-76, 227-28
İBH ve antibiyotikler 198-99
mide yanması ve antibiyotikler 146-50

obezite ve antibiyotikler 172-86
otizm ve antibiyotikler 202
östrojen ve antibiyotikler 204-5
penisilinin keşfi 76-79
reçeteleme oranları 226-27
yan etkileri 81-83, 208
yeni doğanlarda 119-23
antijenler 189
arkeler 30
arsenik 75
asit 33, 45, 50, 114, 126, 128-29, 143-44, 148-49, 157, 162
asit baskılayıcı tedaviler 162
mide asidi 126, 128-30, 142-63
reflü 18, 20, 21, 137, 143-44, 147-49
astım 18, 19, 21, 124, 150-60, 187, 193, 195, 199-200, 204, 219, 230
antibiyotikler ve astım 153-54, 199-200
çocuklukta astım 19-20, 154-57, 199-200
H.pylori ve astım 150-60
MYGH ve astım 150-53, 156-57
aşılar 17, 21, 65-66, 157-58, 168-69, 238
atalarımız 29, 41, 48, 63-65, 137, 141, 165, 220
ateş 65, 69-71
atopik dermatit 200
Augmentin 120
avcı-toplayıcılar 63-65, 85
azitromisin 94, 201-2
azot 34, 48, 114

B12 vitamini 234
Bacteroides 37, 216
bağırsaklar 21, 22, 30, 42, 47-48, 175
bağırsak bakterileri 21, 22, 30, 42, 47-48, 175, 188-206, 208, 232-40
bağırsak enfeksiyonları 24-26, 193-94, 207-21
beyin-bağırsak etkileşimleri 203-4
dost bakteriler 23, 42, 45, 50, 87, 121, 124, 141, 168, 169, 215, 242
gebelikte bakterilerin rolü 110-14
İBH 198-99
normal flora 102, 125, 212
probiyotikler 232-35, 237, 240
bakteriler
antibiyotik kışı ve bakteriler 207-21
antibiyotiklerin aşırı kullanımı 22, 27, 57, 84-98, 110, 124, 139, 149, 170, 179-80, 185-86, 191-203, 207-25, 242-43
antibiyotiklerin geliştirilmesi ve bakteriler (ayrıca bkz. mikroplar/spesifik bakteriler ve enfeksiyonlar) 69-83, 228-30
bağırsak bakterileri 21, 22, 30, 42, 47-48, 175, 188-206, 208, 232-40
bağışıklık sistemi ve bakteriler 50-51, 115-16, 157
bakteri ekosistemleri 38, 41, 43, 53, 209, 212, 215, 219, 221, 236, 237
bakteri genleri 39-40, 52-53, 220, 229
bakterilerin evrimi 35-38, 40-42
bazaltta 35
boy ve bakteriler 164-71, 173, 184
çeşitlilik 21-27, 41, 55, 76, 116, 174-75, 184, 198, 212, 217, 220
dirençli bakteriler 22, 36-37, 71, 91-106, 122, 206-21, 226-27
doğumda bakteri aktarımı 110-23, 231
dost bakterilerin yitirilmesi 26, 92, 121, 168-70, 180, 188-206, 208, 232-35, 237-38, 240, 242
gebelik ve bakteriler 110-14, 176
gıda ve bakteriler 51-54, 216
kolonizasyon 87-90, 125, 162, 214, 234
obezite ve bakteriler 172-87
patojenler 43, 49, 51, 58-68
probiyotikler 232-35, 237, 240
sezaryen ve bakteriler 116-20, 231-32
yararlı bakteriler 26, 42-49, 87-88, 101-2, 115, 124-42, 147-49, 158-63, 223, 226, 232-35

yenidoğanlar ve bakteriler 10-23, 231-32
bakteriyofaj 31-32, 229
Barrett özofaguzu 146, 148
beyin 39, 40
erken dönemdeki beyin gelişiminde bağırsak mikroplarının rolü 202-3
beyin iltihabı 59
Bifidobacter 233, 240
bilişsel yeti/gelişim 22, 54, 122, 181, 203, 205
biyofilmler 38
Blaser, Genia 193-96
Blustein, Jan 185, 186
boğaz enfeksiyonları 74, 82, 85, 87-90, 93, 120, 139, 157, 183, 224
boğmaca hastalığı 17, 61, 67, 168
Bohnhoff, Marjorie 212, 213
boy 54, 164-71
antibiyotikler ve boy 164-71, 173, 184
boy uzunluğu artışı 166-71
büyüme atağı 166
H. pylori ve boy 166-67
mikroplar ve boy 164-71
böbrekler 39, 61, 189-90
böcekler 40, 45, 56, 155-56, 159, 212
BRCA genleri 205
Buchnera 40
burun 42, 43, 47, 125, 87, 93
büyüme teşviki 101-6, 124, 169-70, 172-76, 201, 227-28

C. diff enfeksiyonları 22, 207-11, 212, 215, 217, 235-36
dışkısal mikrobiyota aktarımı 236-37, 240
CagA (protein) 133, 134, 144, 147
cagA (gen) 133, 135, 148, 152-53, 155, 156
cerrahi enfeksiyonlar 75, 80, 84
Chen, Yu 155-56
Cho, Ilseung 172-73, 176
cinsel ilişki 51
cinsel yolla bulaşan hastalıklar 62, 80, 122, 139
Clemente, José 13
Clostridium 22, 31, 207
Clostridium difficile (*C. diff*) enfeksiyonları 22, 207-11, 212, 215, 217, 235-36
Cox, Laurie 172, 176, 178-80, 182, 186
Crohn hastalığı 18, 20, 198, 199

çeşitlilik (mikrobik çeşitlilik) 21-27, 41, 55, 76, 116, 174-75, 184, 198, 212, 217, 22
çıbanlar 43, 74, 80, 96, 127, 228
çiçek hastalığı 17, 62, 68
çiftçilik 79-80, 149
büyüme teşviki 101-6, 124, 169-70, 172-76, 201, 227-28
çiftçiliğin icadı 65
çiftçilikte kullanılan antibiyotikler 99-106, 124, 169-76, 201, 227-28
çocuk felci 62, 68
çocuklar 17, 88, 105
asit reflüsü 149
astım 19-20, 153-56, 199
boy 164-71
çocuklarda antibiyotiğin aşırı kullanımı 27, 84-98, 110, 124, 139, 149, 170, 179-80, 185-86, 191-203, 207-21, 243
çocuklarda antibiyotiğin azaltılmış kullanımı 223-27
çocuklarda *H. pylori* 126-27, 136-40, 149, 151-52, 154-60, 166-67, 200
çocukların mikrobiyomu 22
DES ve talidomid 107-10
diyabet 18-19, 21, 124, 139, 191, 219, 230
erken antibiyotik kullanımı ve etkileri 84-98, 169-86, 191-203
İBH 199
obezite 164-65, 170, 172-87
otistik çocuklar 202-3
ölüm oranları 17-18, 65-66

yenidoğanlar ve bakteriler 10-23, 231-32
yüksek yağlı beslenme 178
çölyak hastalığı 18, 20, 27, 194-97, 237
antibiyotikler ve çölyak 193-97
H. pylori ve çölyak 196-97

D vitamini eksikliği 17, 191
dallı (dendritik) hücreler 157
dar spektrumlu antibiyotikler 95, 229-30
Darwin, Charles 35-36, 101
Deinococcus radiodurans ve radyoaktivite 34
Delftia acidovorans (altın madenciliğinde) 34
DEXA taramaları 173, 182
difteri 17, 62, 67, 141, 168
direnç, antibiyotiğe 22, 36-37, 71, 91-106, 122, 206-21, 226-27
antibiyotik direncinin kadim doğası 100-1
antibiyotik kışı 207-21
C. diff enfeksiyonu 22, 207-12, 215, 217, 235-36
metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) 210-11
Salmonella 212-15
yeni antibiyotik geliştirmede başarısızlık 94-98
diş hekimleri 84, 91, 223
dişler 43-45, 84, 207
divertikülit 232
diyabet 18, 19, 95, 230
antibiyotikler ve diyabet 191-92
çocukluk diyabeti 18-19, 21, 124, 139, 191, 219, 230
gebelik ve diyabet 112, 189
sezaryen ve diyabet 191
yetişkinlikte başlayan (Tip 2) diyabet 190
dizanteri 61, 75
DNA 49, 53-54, 119, 137, 174, 180, 184, 209, 215, 239
doğuştan gelen bağışıklık 50, 115-16
doğal seçilim 35-37, 56, 93, 125
doğum 17, 43, 74, 110-24, 242
antibiyotik kullanımı 119-23
doğum kusurları 107-8
epizyotomi 122, 225
lohusa ateşi 74, 75, 80, 85
mikrop aktarımı 110-23, 231
sezaryen 22, 57, 110, 116-20, 186-87, 197-98, 225, 231-32
doğum kontrol hapları 204
doksisiklin 94
doktorlar 223-25
antibiyotiklerin sağduyulu reçetelenmesi 222-28
reçeteleme oranları 226-27
sezaryen oranları 116-20, 231-32
Dominguez Bello, Maria Gloria 118-19, 164, 231, 238-39
SüreSTAT 179-80, 182
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 18, 135, 165, 228

E. coli 31, 36-37, 61, 95, 122, 133, 174, 214, 218
Ebola 62
egzama 18, 20, 200
Ehrlich, Paul 76, 228
ekosistemler (mikrobik ekosistemler) 38, 41, 43, 53, 209, 212, 215, 219, 221, 236, 237
ekstremofiller 33
ekvator frengisi 63, 80
en uygun olanın hayatta kalması 35, 56
enfeksiyon hastalıkları 17, 24, 85
antibiyotik direnci 22, 36-37, 71, 91-106, 122, 206-21, 226-27
antibiyotik kışı ve enfeksiyon hastalıkları 207-21
antibiyotiklerin geliştirilmesi 69, 83
çağımızın salgınları 17-27
patojenler ve enfeksiyon hastalıkları 58-68
salgınlar 62-68
Enterococcus faecalis, faecium 103

enzimler 45, 47, 52, 54, 76-77, 149, 216-17, 229
epizyotomi 122, 225
eritromisin 79, 94, 201
evrim 21, 28-30, 35, 37, 40, 119, 126, 148

fajlar 31-32, 229
fare araştırmaları 26-27, 111-12, 158-59, 167, 172-87, 191-92, 201, 212-13
  STAT (subterapötik antibiyotik tedavisi) deneyleri 172-82, 185, 191-92
  AAT (Aralıklı Antibiyotik Tedavisi) deneyleri 183-85, 191-92, 213
  YağSTAT deneyi 178-80
  SüreSTAT deneyi 179-80, 182
  TransSTAT deneyi 182
Feigenbaum, Rardi 194-95
fermentasyon 38, 75, 78
Firmicutes 42
Fleming, Alexander 76-78
florokinolonlar 94
Ford, Henry 241
frengi 80, 111, 139, 228
Frieden, Tom 211

gangliyozitler 203-4
gastrit 25-26, 129-42
  H. pylori ve gastrit 129-42
gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) 144, 146-49
  astım ve MYGH 150-51, 153, 156-57
gebelik
  bakteriler ve gebelik 110-14, 176
  diyabet ve gebelik 112, 189
  gebelikte antibiyotik kullanımı 120-23
  gebelikte DES ve talidomid kullanımı 107-10, 237
geniş spektrumlu antibiyotikler 92, 95, 123, 216, 228, 230
genler 36-37, 39, 92-93, 190-91, 220
  gen varyantları 36-37, 93
  kadim genler 100
  mikroplara ait genler 40, 52-54, 100, 220, 229
genomik 229
ghrelin 167
gıda alerjileri 18, 20, 21, 193-97, 200-1, 219
gıdalardaki antibiyotikler 100, 102-6, 169-76, 227-28
Giardia 193, 195
gluten alerjisi 20, 193-97, 219
Gondwana 29
belsoğukluğu 80, 122, 139, 211
Gordon, Jeff 177, 181
Gould, Stephen Jay 38

Haemophilus influenzae 87
hantavirüs 62
hassas bağırsak sendromu 237
hayvanlar 29-30, 40, 41, 62, 86, 136
  hayvanlarda kullanılan antibiyotikler 99-106, 124, 169-70, 172-76, 201, 227-28
  patojen konağı olarak hayvanlar 62, 66-67, 219
Helicobacter pylori 25-26, 45, 50, 73, 125-42, 214, 240
  astım ve *H. pylori* 151-60
  bağışıklık ve *H. pylori* 141-42, 156-60
  boy ve *H. pylori* 166-67
  bulaşma yolları 136-40
  çölyak hastalığı ve *H. pylori* 196-97
  gastrit ve *H. pylori* 129-42, 149, 157
  H. pylori'nin ikili doğası 125-42, 147-49, 152, 158-63
  H. pylori'nin yok oluşu 136-42, 162-63, 179, 240
helikobakter türleri (*H. pylori* dışındaki) 126-27
hepatit 138, 237
herpes virüsü 86
herpes zoster (zona) 64-65
HIV/AIDS 31-32, 62, 86-87, 218, 237
hijyen hipotezi 21, 191

Homo sapiens 23, 29, 63, 126, 217
hormonlar 45, 113, 142, 149, 167, 177, 204, 228
  östrojen ve antibiyotikler 204-5

idrar yolu enfeksiyonları 74, 78, 84, 120, 228
iklim değişimi 212, 219-20, 242-43
ilaç şirketleri ve kâr 95, 225
iltihabi bağırsak hastalığı (İBH) 2, 198-99
influenza (grip) 19, 31, 62, 65, 69, 86, 218, 219, 238
İnsan Mikrobiyomu Projesi (İMP) 44, 52, 53, 191
insülin 19, 188-90, 192
ishalli hastalıklar 24, 67, 138, 166, 168

K vitamini 48
kalabalık hastalıkları 17, 65, 105
kalp 39
  kalp hastalığı 47-48, 51, 230
  kalp kapakçığı enfeksiyonları 75, 80, 84, 88, 103
kampilobakter 130, 132
kan dolaşımı 24, 25, 43, 47-48, 88, 92, 121, 123, 183, 190, 204, 217
  kan dolaşımı enfeksiyonları 24, 25, 43
  kan dolaşımındaki glikoz 190
kanser 18, 20, 48, 73, 80, 198, 205, 230, 325
  antibiyotikler ve kanser 205
  BRCA genleri ve kanser 205
  DES ve kanser 109
  mide kanseri ve *H. pylori* 134-35, 140-41, 146-52, 158
Kara Ölüm, Avrupa'da salgın 66-67, 218
karaciğer 25, 27, 39, 40, 48, 175-76, 204, 205
kemoterapi 80, 209
Kessler, David 102
kısa zincirli yağ asitleri 46, 175
kısırlık 109, 139
kızamık 62, 65-66, 68, 238
kızamıkçık 111
kızıl hastalığı 17, 62, 67, 80
klaritromisin 94, 201, 214
klindamisin 207
kloramfenikol 79, 82
Koch, Robert 75-76
kokular (mikrobik) 44-45
kolera 17, 62, 76, 138, 168
kolesterol 51, 95
kolon 45, 46, 174, 175, 198
  C. diff enfeksiyonu 207-10
  kolon kanseri 198
kolostrum 114
konaklar 81, 85-86, 212, 220
  konak olarak hayvanlar 61-62, 220
kotrimoksazol 71-72
körbağırsak 174, 175, 182
kuduz 60, 62
kulak enfeksiyonları 74, 85, 87, 88, 90, 94, 179, 183, 193
küfler 19, 31, 77, 78-79, 81, 100
  Penicillium 77, 79, 81

Lactobacillus 49, 119, 176
laktobasiller 49, 113-14, 116, 119, 176-77
latans 63-64
Lebwohl, Ben 196-97
lenfositler 141, 157-58
leptin 167, 177
Ley, Ruth 111-12
Lillis, Peggy 207-8, 210, 235
Lister, Joseph 75
Livanos, Alexandra 191-92
lizozim 77
Lyme hastalığı 62, 222

makrolidler 94, 201-2, 214
mantar enfeksiyonları 49
mantarlar 31, 41-43, 49, 61, 77, 81, 100
Marburg virüsü 62
Mariana Çukuru 33
Marshall, Barry 25, 129, 139
mastoiditis 88

meme kanseri 109, 205
menenjit 23, 25, 74, 80, 87, 90
menstrüasyon 49, 63, 204, 205
metabolizma 22, 47, 54, 78, 111-12, 173, 178, 204-6
  antibiyotiklerin etkisi 173, 178, 204, 205-6
MetaHit projesi 52, 53
metronidazol 94, 193, 195-97
mide 40, 45, 50, 73, 127-28
  mide asidi 126, 128-30, 142-49, 150-63, 209
  mide iltihabı 128-32, 141-42, 149, 158-59
  mide kanseri 73, 134-35, 140-41, 144, 146, 148-49, 152-53, 158
  mide yanması 143-49
mikrobiyom 21-27, 101, 170-71, 175, 204, 242-43
  insan mikrobiyomu 39-57
  kaybolan mikrobiyom hipotezi 21-27
mikrop kuramı 75-76, 228
mikroplar 21-27, 28-32
  antibiyotik kışı ve mikroplar 207-21
  bağırsak mikropları 21, 22, 30, 42, 47-48, 175, 188-206, 208, 232-40
  bağışıklık sistemi ve mikroplar 50-51, 115-16, 157
  boy ve mikroplar 164-71
  çeşitlilik 21-27, 41, 55, 76, 116, 174-75, 184, 198, 212, 217, 220
  deniz mikropları 32-33
  dışkısal mikrobiyota aktarımı 236-37, 240
  dirençli mikroplar 22, 36-37, 71, 91-106, 122, 206-21, 226-27
  doğumda mikrop aktarımı 110-23, 231
  gıda ve mikroplar 51-54, 216
  insan mikropları 39-57
  mikrop ekosistemleri 38, 41, 43, 53, 209, 212, 215, 219, 221, 236-37
  mikrop genleri 39-40, 52-53, 220, 229
  mikropların dünyası 28-38
  mikropların evrimi 35-38, 40-42
  obezite ve mikroplar 172-87
  patojenler 43, 49, 51, 58-68
  salgınlar 62-68
  sezaryen ve mikroplar 116-20, 231-32
mikropsuz fareler 111-12, 177-78, 181-82
midesel kampilobakter benzeri organizma (MKBO) 25, 30
metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) 22, 96, 97, 103-4, 210-11
mukus 23, 47, 125-27, 129, 143

Nash, John 57, 171
Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Araştırması III (USBİA III) 154-56
nitromidazoller 4
Nobel, Yael 14, 172, 183-84
Nomura, Abraham 134, 161
normal flora 102, 125, 212

obezite 18, 19, 21, 27, 124, 164-65, 170, 172-87, 190-92, 202, 204, 219-20, 230, 232, 237
  antibiyotikler ve obezite 172-86
  çocukluk obezitesi 165, 170, 172-87
  sezaryen ve obezite 186-87
  STAT (subterapötik antibiyotik tedavisi) deneyleri 172-82, 185, 191-92
oksitosin 113
okyanuslar 28-29, 31, 32-33, 38, 46, 66, 100, 210-11
oligosakkaritler 114
ortakyaşam (simbiyoz) 37
otizm 18, 20, 21, 202, 204, 232, 237
  antibiyotikler ve otizm 202
Oxalobacter 240
oyun kuramı 57
ökaryotlar 30-32
öksürük 19, 65, 70, 86, 93, 120, 150, 223

ölüm 17-18, 65-66, 75, 96-97
östrobolom 205
östrojen 108, 204-5, 228
  antibiyotikler ve östrojen 204-5

pankreas (ve diyabet) 189-92, 219
panspermiya hipotezi 28
paratifo 80
parazitler 63, 66, 86, 125
Pasteur, Louis 75
patojenler 43, 49, 51, 58-68
  antibiyotiğe dirençli patojenler 22, 36-37, 60, 71, 91-106, 122, 207-21, 226-27
  antibiyotik kışı ve patojenler 207-21
  avcı olarak patojenler 60
  latent 65
  patojenlerin artışı 58-68
  popülasyonun büyümesi ve patojenler 65-68
  salgınlar 62-68, 75, 217-21
patoloji 127
Penicillium küfleri 77, 79, 81
penisilin 71, 73-74, 77-82, 86, 90, 92, 94, 120-22, 139, 176-81, 201, 212
  alerjisi 82
  çocukluk obezitesi ve penisilin 176-82
  gebelik ve doğumda penisilin 120-23
  ilk kullanımı 73-74
  keşfi 76-79
  penisiline direnç 91-94
Pérez-Pérez, Guillermo 132, 144-47, 152
peristalsis 127
periton (karın zarı) 128
plasebo etkisi 234-35
Plasmodium falciparum 32
pnömokok 87, 93
prebiyotikler 113, 234, 240
probiyotikler 232-35, 237, 240
prokaryotlar 30
prontosil (ilk sülfa ilaç) 78
proteinler 20, 34, 36, 40, 41, 48, 50, 81, 86, 114-16, 133-34, 144, 174, 175, 189, 194
protistler 61

Quammen, David 60

riketsiya 58-59, 61
Rocky Dağı lekeli humması 58-59
romatizmal ateş 89

salgınlar 62-68, 75, 217-21
Salmonella 71-72, 103-4, 137, 169, 212-18
Salvarsan 228
saman nezlesi 18, 20, 150, 156-57, 200
Sanayi Devrimi 67
SARS 62, 218
Schwarz, Dragutin 128, 149
serotonin 203-4
sezaryen 22, 57, 110, 116-20, 186-87, 197-98, 225, 231-32
  bakteriler ve sezaryen 116-20, 231-32
  diyabet ve sezaryen 191
  obezite ve sezaryen 186-87
  sezaryene aşırı başvurma 116-20, 222, 225, 231-32, 242
sıtma 32, 62, 69-70, 141
sinbiyoz 234, 240
sindirim 45-47, 125
  sindirim enzimleri 45, 149
  sindirim kanalı 22, 43-44, 47, 203
sinir sistemi 23, 203
sinüs enfeksiyonları 17, 74, 84
siprofloksasin 94
sivrisinekler 45, 62
solucanlar 63
solunum yolu enfeksiyonları 19, 85-87, 89, 225, 226
soy tükenmesi 22, 54-55, 136, 206, 216-17
Staf enfeksiyonları 87, 95-96, 210
  metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
STAT deneyleri 172-82, 185, 191-92

Strep enfeksiyonları 73-74, 87, 89, 95, 120-22, 157
Streptococcus pneumoniae 87, 229
streptokoklar (Grup B dahil) 63, 73-74, 87-89, 120-22, 125, 157
streptomisin 36-37, 79, 106, 212
su 28-29, 32-33, 105
  sudaki antibiyotikler 100, 105, 227-28
  kirlenme/bulaşma 137-39, 168-69
suçiçeği 64
sulfonamid 78
sülfa ilaçlar 71, 78, 105, 139-40
süper-mikroplar 103
sürüngenler 30, 40, 41
süt 17, 20, 104-5, 128, 169, 191, 213, 227, 233
  anne sütü 114, 121, 183, 186, 234, 240

talidomid 107-10, 120, 237
tansiyon 47, 95, 117, 230
testosteron 228
tetrasiklin 59, 79, 94, 105-6, 201
T-hücreleri 158-89
tifo 62, 67, 70-73, 75, 138
Tifolu Mary (Mary Mallon) 72-73
tifüs 75
tilosin 183-85, 201
TransSTAT 182
T-reg hücreleri 158-59, 197
triklosan 223
turist ishali 193

ülser 25-26, 128-35, 144-45, 147-49, 152-53, 158, 160-62
  H. pylori ve ülser 128-34, 144-49, 160-62
ülseratif kolit 18, 20, 198, 235
üre 114

vajina 42, 119
  bakteriler 42, 49, 54, 113-14, 119, 176, 231
  doğum 17, 43, 74, 110-23, 124, 242
  doğumda mikrop aktarımı 110-23, 231
  epizyotomi 122, 225
  vajinal kanser 119
varicella-zoster 64
veba 62, 66-67
verem (tüberküloz) 17, 22, 60, 63, 65, 67, 76, 80, 140
verniks 115
viridans streptokoklar 87-88, 125
virüsler 31-32, 43, 61-64, 191
  bakterilerle virüslerin ayrımı 86-90
  konaklar 86
  latent virüsler 64-65
  patojenler 58-68
  salgınlar 62-68
vücut kitle indeksi (VKİ) 18

Warren, Robin 26, 129, 157

yaprakbitleri 40, 56
yemek borusu 42, 45, 143-49
  asit reflüsü 18, 20, 21, 137, 143-44, 147-49
  yemek borusu kanseri 146
Yeni Gine'deki kabileler 48, 238
Yersinia 66, 103
Yukon permafrostu 100

zatürre 17, 67, 74-75, 78, 85-88, 90, 228
zona 64-65
Z-pak 201

—

metis bilim | 52

"Her birimiz, çok uzun zamandır türümüzle birlikte evrilmekte olan mikropların muazzam çeşitlilikteki bir ekolojisine evsahipliği yapıyoruz. Hepsi birlikte bağışıklığımızda ve hastalıkları yenme becerimizde kritik bir rol oynuyorlar. Kısacası bizi sağlıklı tutan, mikrobiyomumuz. Fakat bu mikrobiyomun bazı bileşenlerini yitiriyoruz.

"Bu felaketin nedenleri her yanımızı sarmış durumda; insanlarda ve hayvanlarda antibiyotiklerin aşırı kullanımı, sezaryen doğumlar, temizleyicilerin ve antiseptiklerin yaygın kullanımı bunlardan sadece birkaçı. Antibiyotik direnci çok büyük bir sorun. Ama dirençli patojenler ne kadar korkutucu olsa da, mikrobiyomumuzun çeşitliliğinde ortaya çıkan kayıplar çok daha tehlikeli. Bu kayıplar metabolizmamızı, bağışıklığımızı ve bilişsel yetimizi etkileyerek bedensel gelişimin kendisini değiştiriyor.

"Eğer tutum değiştirmezsek, daha kötü bir senaryo karşımıza çıkacak. İşte bu yüzden alarm zillerini çalıyorum."

Mikrobiyolog Martin J. Blaser, çağımızın ciddi sorunlarından birine parmak bastığı bu önemli kitabında, "yaşamsal bir organ" olarak nitelediği mikrobiyomumuzu oluşturan mikropların bir kısmını neden kaybetmekte olduğumuzu, bu durumun hangi yaygın sağlık sorunlarını körüklüyor olabileceğini ve bu kaybın telafi edilmesi için neler yapılabileceğini yalın bir dille anlatıyor.



Metis Bilim
ISBN-13: 978-605-316-292-6

9 786053 162926

Metis Yayınları
www.metiskitap.com