



SITMAYLA SAVAŞ

Dr. Tuncay Baydemir [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi



Nasıl Gidiyor?

İnsanlık hep çeşitli hastalıklarla mücadele etmek zorunda kalmıştır. Büyük kitleleri etkileyen hastalıklara karşı geliştirilen etkili ilaçlar ve tedavi yöntemleri ise mucitlerine büyük saygınlık kazandırmıştır.

Gerçekleştirdikleri üstün çalışmalar nedeniyle 2015'te Fizyoloji veya Tıp Nobel Ödülü'ne layık görülen üç bilim insanı da tam anlamıyla işte bu alanda insanlığa hizmet etti. Ödülün yarısı William C. Campbell'a (Drew Üniversitesi, New Jersey) ve Satoshi Omura'ya (Kitasato Üniversitesi, Tokyo) kancalı kurt enfeksiyonları ile mücadelede kullanılan ivermektin adlı ilaç ile ilgili çalışmaları nedeniyle verildi.

Ödülün diğer yarısını da Youyou Tu (Çin Akademisi, Beijing) sıtma tedavisinde hayli etkili artemisinin ile ilgili çalışmalarıyla almaya hak kazandı. Milyonlarca insanın hayatını olumlu yönde etkileyecek bu gelişmelerin büyük bir ödülü hak ettiği konusunda herkes hemfikir. Öyle ki Maryland Üniversitesi'nden parazitolog Christopher Plowe'a göre "penisilin dişli bir rakip, ama bu iki ilaç kesinlikle ondan daha yukarlarda yer alıyor".

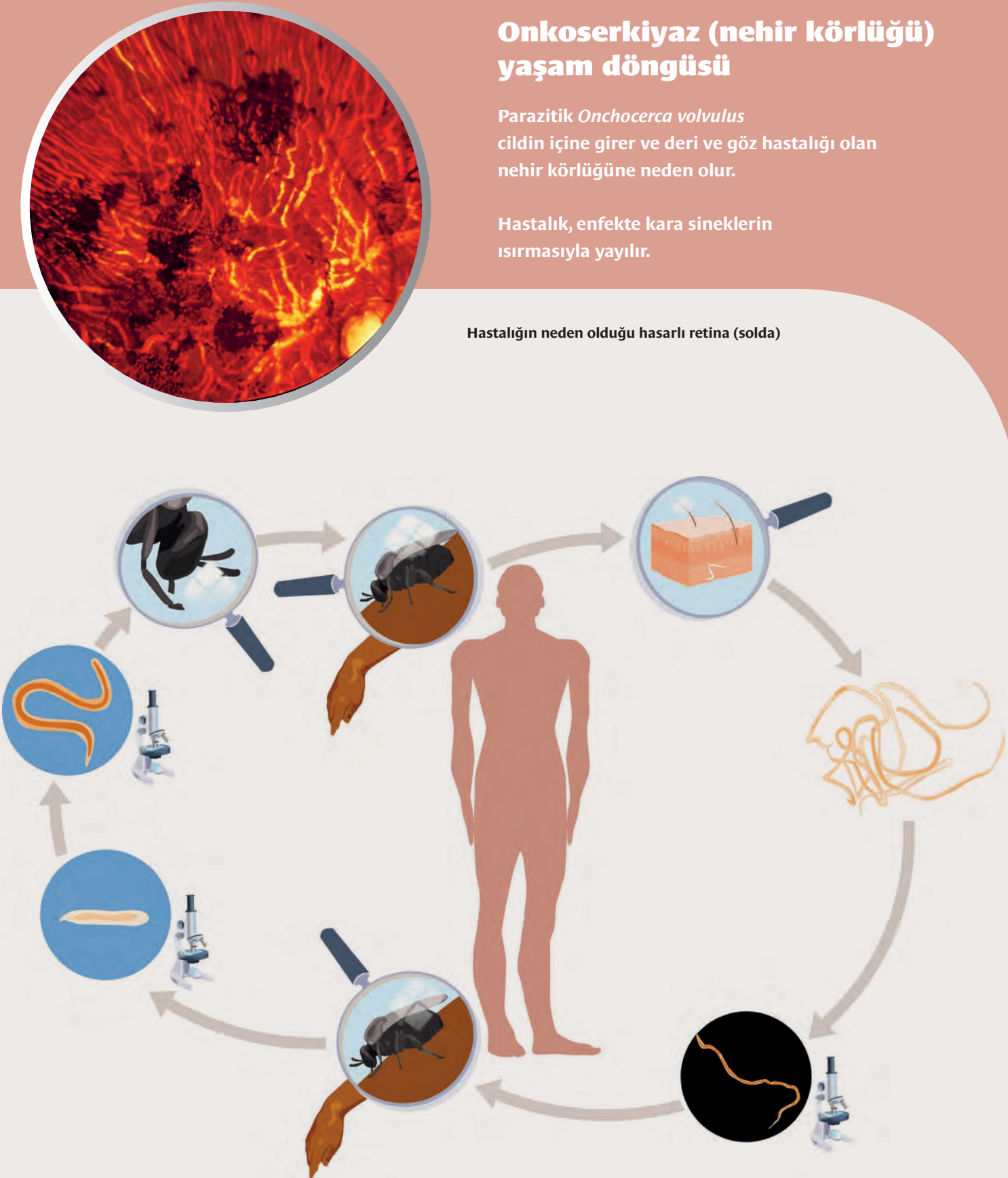


Onkoserkiyaz (nehir körlüğü) yaşam döngüsü

Parazitik *Onchocerca volvulus* cildin içine girer ve deri ve göz hastalığı olan nehir körlüğüne neden olur.

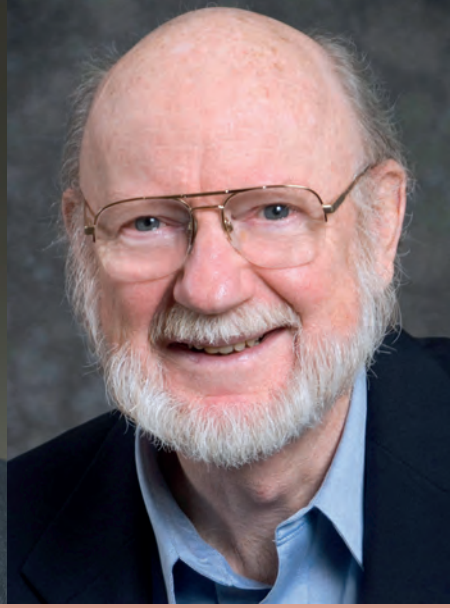
Hastalık, enfekte kara sineklerin ısırmasıyla yayılır.

Hastalığın neden olduğu hasarlı retina (solda)





Satoshi Omura



William Campbell

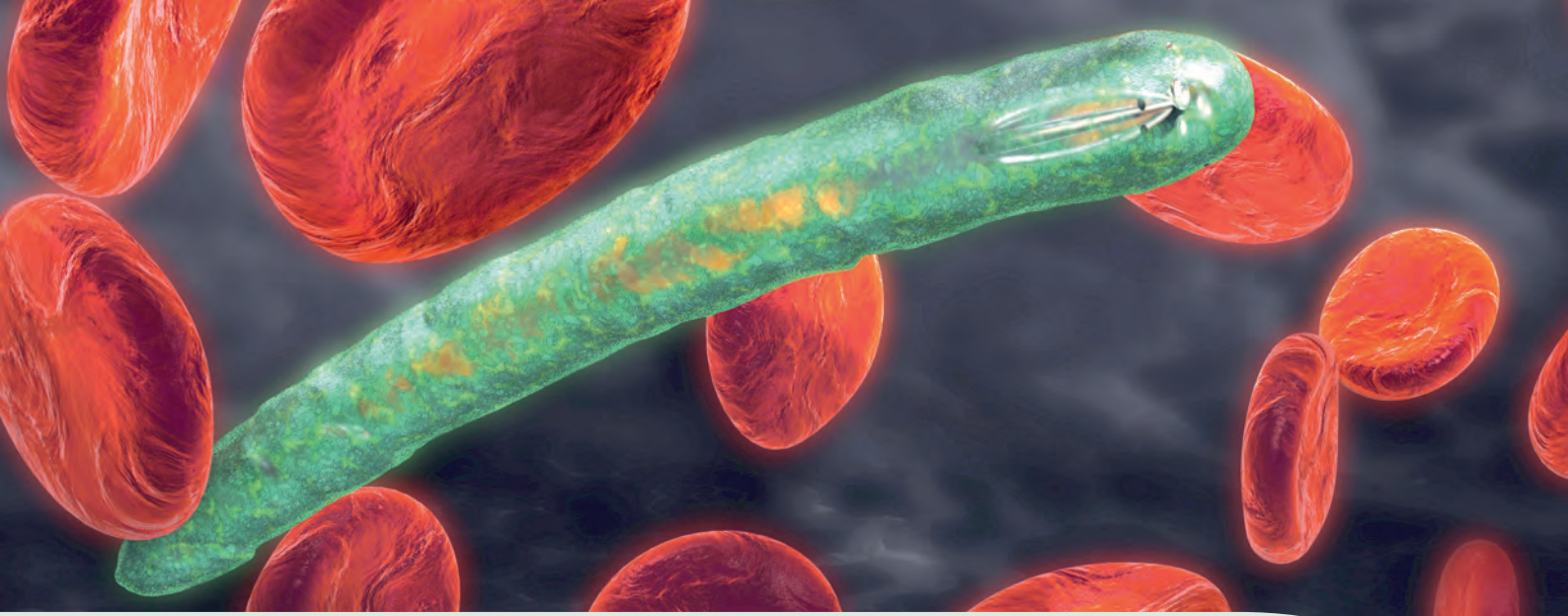


Youyou Tu

Omura, Japonya'daki bir golf sahasının yakınlarında avermektin üreten *Streptomyces avermitilis* adlı bakteriyi keşfetti. Campbell ise yaptığı deneylerde bu maddenin bazı parazitlerin larvalarını öldürmekte çok etkili olduğunu gördü. Daha sonra bu madde insanlara ve hayvanlara bulaşan parazitlere karşı daha da etkili olan ivermektin adlı ilacın yapımında kullanıldı. İvermektin Latin Amerika'da yaygın görülen ve nehir körlüğü (onkoserkiyaz) denen hastalıkla mücadelenin en önemli aktörü. Bir göz ve deri hastalığı olan nehir körlüğüne, belirli türlerden kara sineklerin ısırmasıyla vücuda taşınan *Onchocerca volvulus* adlı kurtçuklar neden oluyor. Vücuda giren yetişkin dişi kurtçuk binlerce larva üretiyor ve körlük başta olmak üzere, şiddetli kaşıntılara ve iltihaplanmalara yol açıyor. Dünya Sağlık Örgütü'nce verilen bilgiye göre bazı Batı Afrika toplumlarında 40 yaşın üstündeki erkeklerin %50'si bu hastalık yüzünden görme yeteneklerini kaybediyor. Bunun sonucunda ise çoğu insan verimli nehir kıyılarından şehirlerin içlerine göç ediyor. 1970'lerde bu göçün ekonomik faturasının 30 milyon dolar olduğu tahmin ediliyor. Hastalığın çoğunlukla Afrika'da görülmesine rağmen Latin Amerika'daki altı ülkede ve Yemen'de de nehir körlüğü vakalarına rastlanıyor.

İvermektin kullanımı ile birlikte Kolombiya ve Ekvador'da hastalığın kökü tamamıyla kurutulmuş. Ama hastalıkla mücadeleye aralıksız devam edilmesi gerekiyor. Dünya genelinde yaklaşık 120 milyon insan hastalık riski taşıyor ve bunların %96'lık kısmı Afrika'da yaşıyor. 2013'te toplam 24 ülkede yaklaşık 100 milyon doz ilaç uygulandı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1974'te başlatılan Hastalık Kontrol Programı (OCP) konuyla ilgili ilk program olması sebebiyle önemli görülüyor. Çeşitli kurum ve kuruluşlar hastalığın küresel ölçekte kontrolü ve tedavisi için farklı programlar uygulamaya devam ediyor.

Nobel Ödülü'nün diğer yarısı ise 2013'te yaklaşık 200 milyon insanın hayatını etkileyen sıtma hastalığının tedavisinde ilerleme sağlayan çalışmaları için Tu'ya verildi. Günümüzde sıtma tedavisinde kullanılan ilacın kökeni daha eskilere dayanıyor. 1967'de "Project 523" isimli proje ile Çin hükümeti sıtmayla ulusal ölçekte bir mücadele başlattı. Tu ve meslektaşları proje kapsamında Çin'e özgü yaklaşık 2000 geleneksel bitki reçetesi üzerinde çalıştı. Tatlı pelin otunda (*Artemisia annua*) bulunan bir maddenin canlı hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar vermesi üzerine Tu ve meslektaşları geleneksel Çin ilaçlarından yola çıkarak gerçek bir ilaç sentezlemeyi başardı.



Artemisininin dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında yer alıyor. Sıklıkla başka ilaçlarla birlikte kullanılıyor. Sıtma parazitlerinin çoğunu temizliyor ve kendisine eşlik eden ilaçların işini kolaylaştırıyor.

Keşfinden günümüze kadar Kamboçya'da ve güneydoğu Asya'da kimi bölgelerde bazı parazit türlerinin direnç göstermeye başladığı vakalar tespit edilse de hâlâ sıtmaya karşı en etkili tedavi yöntemleri artemisininine bağlı.

Günümüzde sıtma küresel bir sağlık problemi olma potansiyelini koruyor. 2016'da tespit edilen 216 milyon yeni sıtma vakasının 445.000'i ölümle sonuçlandı. Yaklaşık olarak 1 milyar insan ise hastalık riski taşıyan bölgelerde yaşıyor. Çocuk ölümlerinin de başlıca sorumlusu olarak gösterilebilecek sıtma 2015'te 5 yaş ve altında yaklaşık 300.000 çocuğun ölümüne sebep oldu. Ancak 2000'deki sayılarla karşılaştırıldığında bu değer %60 oranında düştüğü görülüyor ve yapılan yeni araştırmalar da geleceğe daha umutla bakmaya yardımcı oluyor.

Sıtma kaynaklı ölüm oranlarındaki düşüş, en başta kapalı ve açık alanlarda düzenli ve etkili ilaçlama yapılması ve artemisininin temelli tedavilerin başarıya ulaşması ile açıklanabilir. *Plasmodium falciparum* parazitlerinin neden olduğu vakalar diğer *Plasmodium* türleriyle karşılaştırıldığında en ölümcül olanlar. Özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda ve hamilelerde ölüm oranlarının daha yüksek olduğu belirtiliyor.

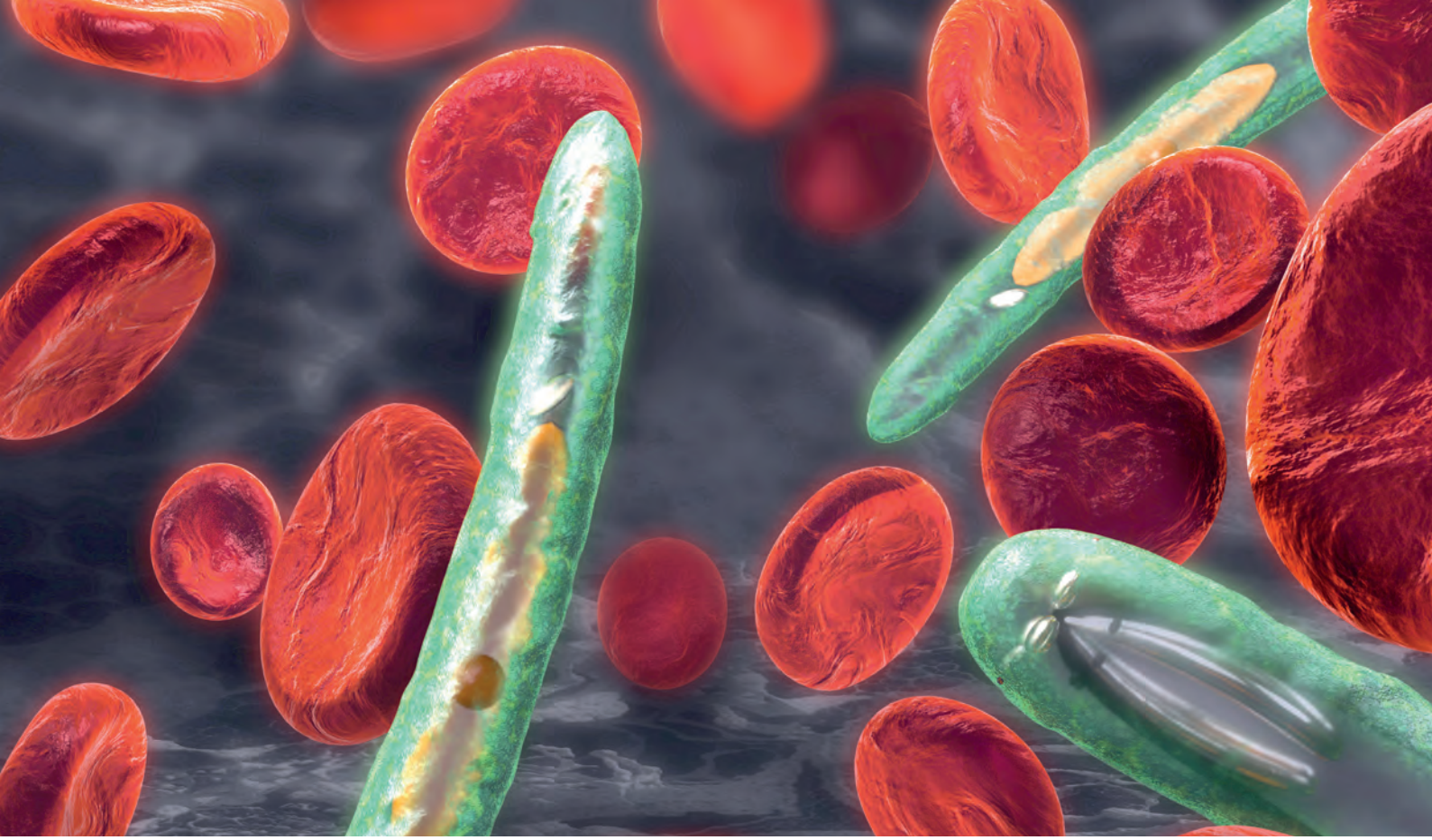


Artemisia annua

Çince adı *Qinghao* olan *Artemisia annua* yani pelin otu, antik Çin'de tedavi amacıyla kullanılmış bir bitki.

Bu bitki sıtma ilacı olarak kullanılan artemisininin adlı maddenin en önemli doğal kaynağı olarak dünyanın çeşitli yerlerinde üretiliyor.

Artemisininin sıtmaya karşı etkisini keşfederek milyonlarca insanın hayatının kurtarılmasını sağlayan Youyou Tu hiç şüphesiz çok büyük bir teşekkürü hak ediyor.



Sıtma tanısı koymak için genellikle mikroskop teknikleri kullanılıyor. Ancak son on yıllık süreçte hızlı sıtma tanı setlerinin kullanılmaya başlanmasıyla bu süreçte köklü değişiklikler oldu. Bu setlerle 20 dakika kadar kısa bir sürede hayli hassas sonuçlar almak mümkün. Maliyetin düşük olması ve kolay kullanılabilmesi bu setlerin yaygınlaşmasını sağlıyor. 2015'te Ulusal Sıtma Programları ile yaklaşık 200 milyon hızlı sıtma tanı seti dağıtıldı. Mikroskopla uygulanan yöntemler ise parazit yoğunluğunun ve hastalığın evresinin saptanması, tedavinin izlenmesi gibi aşamalarda önemini koruyor.

2002'nin Nisan ayında artemisinin bazlı ilaçlarla tedavi Dünya Sağlık Örgütü tarafından sıtma için birincil tedavi olarak önerildi. Bununla birlikte artemisininine olan talep yıllar içinde hayli arttı. 2011'e kadar başta Afrika'daki tüm ülkeler olmak üzere pek çok ülke, sıtmanın birincil tedavisi olarak artemisinin bazlı tedavileri uygulamaya başladı. Tedavinin artemisininine bağlı olması, süreç içinde bu madde'nin yeterli miktarda elde edilememesi sonucunu doğurdu.

Artemisininin en büyük doğal kaynağı olan *Artemisia annua* bitkisi büyük çoğunluğu Çin'de olmak üzere Vietnam'da da yetiştiriliyor. Bu iki ülke küresel ölçekte *Artemisia annua*'nın %80'ini üretiyor. Kalan %20'lik kısmın

hemen hemen tamamı ise Doğu Afrika'da üretiliyor. Zaman zaman üretilen miktar yeterli gelmiyor ve yeterince ilaç depolanamıyor. Ayrıca konunun ekonomik yönü de ham madde temin edilmesini doğrudan etkiliyor. Ürünler yetiştirme, hasat ve kurutma aşamalarından sonra artemisininin elde edilmesi ve ilaç üretilmesi için fabrikalara gönderiliyor. Bu süreçler sonunda ilaçların ihtiyaç duyulan ülkeye gönderilmesi ortalama 14 ay ve daha fazla sürüyor.

Bu gibi nedenlerle artemisininini elde etmenin daha etkin alternatif yolları araştırılıyor. Farklı kaynaklardan veya yapay yollardan artemisininin sentezlemek ya da verimi artırmak için sürekli çalışma yapılıyor.

Bitki kaynaklı sıtma ilaçları üretiminin ve ilaç sistemlerinin sentezlenmesinin istikrarsız olması ürün yetersizliği ve fiyat dalgalanması gibi sonuçlar da doğuruyor. Uygun fiyatlı bir artemisininin kaynağı bulmak gerekiyor. Kaliforniya'daki Amyris A.Ş.'den C. J. Paddon ve arkadaşları fermantasyon sürecinin artemisininin sentezinde önemli bir yere sahip olabileceğini düşünerek bir çalışma yapmış. Genetiğiyle oynanmış ekme mayası kullanılarak gerçekleştirilen artemisininin sentezindeki tüm ara basamaklar açıklanmış ve daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen verimden daha yüksek verim elde edilmiş.

Bu çalışma ile tanımlanan tüm teknolojilerin ve yöntemlerin fikri mülkiyet haklarının ücretsiz olması sağlanarak sıtma tedavisi için gerekli olan ilaçların yeterli miktarda ve ucuz bir şekilde üretilmesine katkıda bulunmak hedeflenmiş. Ancak üretim maliyetlerinin hedeflenen düzeyin üzerinde kalması ve verim oranlarının düşük olması bu konudaki araştırmalara devam edilmesini gerektiriyor.

Sıtma, insanlık tarihini derinden etkileyen en eski hastalıklardan biri ve günümüzde de hâlâ etkisini sürdürüyor. Anofel türü sivrisineklerin dişileri tarafından insanlara aktarılan *Plasmodium* türü parazitlerin neden olduğu sıtma, erken tanı konup tedavi edilmezse ölüme yol açıyor. Anofel sivrisineğinin 390 farklı türünden 60'ı sıtmaya neden olan parazitleri insanlara bulaştırabiliyor.



Nisan ayında *Molecular Plant* dergisinde yayımlanan makalede *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen artemisinin miktarının genetik çalışmalarla üç kat hatta daha fazla artırılabilceği belirtiliyor. Şangay Jaio Tong Üniversitesi'nden bitki bilimci Kexuan Tang ve arkadaşları yaptıkları araştırma ile artemisinin sentezinde en önemli kaynak olan bitkinin gen haritasını çıkarıp artemisinin üretiminde çok önemli olan üç gen tespit etti. Genetik modifikasyonlar eşliğinde bu genlerin aktiflikleri artırılarak bitkinin yapraklarından elde edilen kuru artemisinin miktarı %0,1-1'den %3,2'ye kadar artırılabilir. Bu çalışmanın sıtmayla mücadeleye önemli katkıları olması bekleniyor. Maya kullanılarak elde edilen ilaçların katkısının da göz ardı edilmemesi gerekiyor. Ancak bitkilerden elde edilen artemisinin çok daha ucuza sentezleniyor. Qian Shen ve arkadaşları gerçekleştirdikleri araştırma ile Youyou Tu'nun 1972'deki çok önemli keşfini herkes için daha etkili kılmak amacıyla çok önemli bir başarıya imza attı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 Dünya Sıtma Raporu verilerine göre 2016'da sıtmayla mücadele için küresel olarak 2,7 milyar dolarlık yatırım yapıldı. Bu yatırımın %74'ü Afrika, %7'si Güneydoğu Asya, %6'sı Doğu Akdeniz, %6'sı Amerika ve %4'ü Batı Pasifik için kullanıldı.

Sorunun yaygın olduğu bölgelerdeki devletlerin hükümetleri toplam yatırımın %31'lik kısmını finanse ederken geri kalan yatırımın büyük bir kısmını başta ABD olmak üzere Birleşik Krallık, Fransa, Almanya ve Japonya yaptı.

2010'dan günümüze kadar sıtmayla mücadele için yapılan yatırımların yıllık bazda çok büyük değişimler göstermemesi olumlu, ancak 2016'da yapılan yatırımlar değerlendirildiğinde küresel stratejik hedef beklentilerinin uzağında kaldığı söylenebilir. Raporla ayrıca sıtma vakalarının görülme sıklığındaki ve ölüm oranlarındaki azalmaya rağmen, hedefler doğrultusunda 2020 yılına kadar yıllık ortalama 6,5 milyar dolar yatırım yapılması gerektiği belirtiliyor. 2016'daki yatırım miktarı ise hedefin yaklaşık olarak %41'ini temsil ediyor.

2016'da üretilen hızlı tanı setlerinin sayısı yaklaşık 312 milyon. Afrika'ya gönderilen miktar 269 milyon. 2015'te tüm dünyada 311 milyon doz artemisinin bazlı ilaç üretilirken bu değer 2016'da 409 milyon doza ulaştı.

Sıtmanın tüm ülkelerde ortadan kaldırılması için çalışmalar devam ediyor. 2016'da Kırgızistan ve Sri Lanka Dünya Sağlık Örgütü tarafından sıtma görülmeyen ülke-

ler arasına alındı. 2020'ye kadar 21 ülkede de sıtmanın ortadan kaldırılmasının muhtemel olduğu görülüyor. Dünya Sağlık Örgütü sürecin hızlı ve eksiksiz bir şekilde ilerlemesi için bu ülkelerin hükümetleriyle birlikte çalışmalarını aralıksız sürdürüyor.

Düzgün ve hızlı tanı koymak, anlık olarak güncellenen ve bölgelere özgü bilgi sistemleri kurmak, veri tabanı oluşturmak gibi tedbirler artemisinin bazlı tedavi sistemlerine olan ihtiyacı tespit etmek ve gelecek için gerçekçi öngörülerde bulunmak için yapılması gerekenler. Yapılan son çalışmalarla birlikte sıtma ilacı üretiminin tedarik zincirini kuvvetlendireceğini ve küresel ihtiyaca daha fazla cevap verebileceğini söyleyebiliriz. Doğal kaynaklar bir kez daha insanlığın imdadına yetişmiş gibi görünüyor. Sıtma hastalığının kontrol altında tutulması ve ölüm oranlarının en aza indirilmesi için ilaç sentezleme ve etkili ilaç kombinasyonlarını tespit edip uygulama çalışmalarına aralıksız devam edilmesi gerekli. Artemisinin kaynaklarını çeşitlendirerek ucuz bir şekilde ilaç sentezlemek, stokları ihtiyacı ve daha fazlasını karşılayacak şekilde yapılandırmak şu an için alınacak en akıllıca tedbirler arasında üst sıralarda yer alıyor. ■

Kaynaklar

Yeung, S., "Malaria-Update on Antimalarial Resistance and Treatment Approaches", *ESPID Reports and Reviews, The Pediatric Infectious Disease Journal*, Cilt 37, Sayı 4, s. 367-369, 2018.

Paddon, C. J., Westfall, P. J., ve ark., "High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin", *Nature*, Cilt 496, s. 528-532, 2013.

Shretta, R., Yadav, P., "Stabilizing supply of artemisinin and artemisinin-based combination therapy in an era of wide-spread scale-up", *Malaria Journal*, Cilt 11, s. 399, 2012.

Kavishe, R. A., Koenderink, J. B., Alifrangis, M., "Oxidative stress in malaria and artemisinin combination therapy: Pros and Cons", *The FEBS Journal*, Cilt 284, s. 2579-2591, 2017.

Shen, Q., Zhang, L., ve ark., "The Genome of *Artemisia annua* Provides Insight into the Evolution of Asteraceae Family and Artemisinin Biosynthesis", *Molecular Plant*, Cilt 11, s. 776-788, 2018.

Tantular, I. S., "What is Malaria?", *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, Cilt 1, Sayı 3, s. 122-127, 2010.

World Malaria Report 2017, Global Malaria Programme, World Health Organization, 2017.

<https://www.sciencenews.org/article/malaria-drug-made-bakers-yeast>

<https://www.sciencenews.org/article/genetically-modified-plant-may-boost-supply-powerful-malaria-drug>

<https://www.sciencenews.org/article/nobel-medicine-prize-won-drugs-natural-sources>