

VİRÜSLER

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

AIDS virüsü minicik bir işgalcidir: Bir toplu iğne başının 16.000'de biri kadardır. Etrafında proteinler dolu çift tabakalı bir kılıf ve ortasında tek bir RNA zinciri vardır. Vücut bağışıklık sisteminin izcileri olan iri makrofaj (büyük yiyici) hücreleri, minik yabancının vücuda girdiğini hisseder ve bağışıklık sistemine alarm verir. Bağışıklık hücreleri (B ve T lenfositleri) seferber olur ve antikörler yapılmaya başlanır.

AIDS virüsü, savunma hücreleri arasında hızla geçerek bağışıklık sisteminin bir numaralı eşgüdümçüsü, yardımcı T hücrelerine girip yerleşir. T yardımcı hücrelerinin üzerindeki bir reseptör, AIDS virüsünün kılıf proteinlerinden birine kilit-anahtar gibi uyar. Virüs, bir geminin doka bağlanması gibi, reseptöre yanaşır; bu noktada hücre zannı delerek hücre içine girer, virüs hücre içinde koruyucu protein kılıfını kaybeder. Yarın saat sonra RNA zinciri ve ona bağlı bir enzim sitoplazma içinde yüzmektedir.

Sonra ilginç bir olay meydana gelir; enzimin (reverse transcriptase) yardımıyla AIDS virüsü tek zincirli RNA'dan, çift zincirli DNA sentez eder. Bu çift DNA zinciri hücrenin çekirdeğine girer ve kromozom DNA'sı ile bütünleşir. Hücre çalışmaları kısmen AIDS virüsü emrine girer ve hücre bol bol AIDS virüsü üretmeye başlar. Sonunda hücre şişer ve ölür; serbest kalan binlerce yeni virüs yeni T hücrelerine ve makrofajlara saldırır. AIDS virüsü bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinden olan T hücrelerini yok ettiğinden, vücut kendini savunamaz olur. Normalde vücuda saldırmaya gücü yetmeyen mikroplar hastalık yapmaya başlar (fırsat kollayıcı mikroplar=oportünistler). AIDS'li hasta peşpeşe iltihaplar sonucu zayıf düşerek birkaç yılda ölür. 1986 sonlarında AIDS 15.000 Amerikalıyı öldürmüş bulunuyordu. 11.500 kişi AIDS belirtileri gösteriyor ve 1-2 milyon kişi de hastalık belirtisi göstermeden AIDS virüsünü kanında taşıyordu.

Virüs kelimesi Latince zehir, pis koku ve sümsüksü sıvı anlamlarına gelmektedir. Virüsler insanın belirmesinden çok önce, bitkiler ve hayvanlarda hastalık yapmaya başlamıştır. İnsanlarda birçok önemli hastalığı virüsler yapmaktadır: AIDS, grip, çiçek, suçiçeği, kızamık, çocuk felci, uçuk, kuduz, nezle, kabakulak, zona, siyahlı, mononucleosis vb. Virüsler bakterilerden farklıdır. Virüsler o kadar küçüktür ki normal mikroskopla değil, ancak elektron mikroskopuyla görülürler. Hücre dışında yaşayamazlar; hücre içinde yaşadıkları için de antibiyotiklerin hiçbirinden etkilenmezler. Virüsleri öldürmek için özel ilaçlar araştırılmaktadır. Bugün için bulunanlar İDU, TFT, Vidarabine, Acyclovir, Ribavirin, Interferon'dur.

Hayvanlarda birçok kanserin nedeni virüslerdir: Tavuk lösemisi, Rous sarkomu, fare meme kanseri vb. İnsanlarda bazı kanserlerin virüse bağlı olduğu bilinmektedir: Burkitt tipi lenf bezi kanseri (Epstein-Barr virüsü), Uzakdoğuda bulunuyupak kanseri (Epstein-Barr virüsü), T hücreli lösemi (HTLV-I virüsü) saçlı hücre lösemisinin T hücreli varyantı (HTLV-II virüsü) ve muhtemelen Kapasi sarkomu (HTLV-III virüsü=



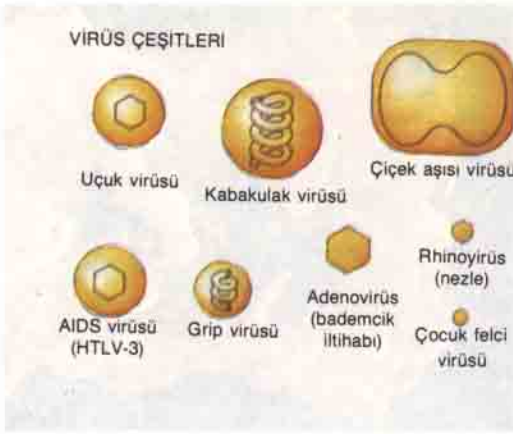
AID virüsleri (mavi) yardımcı T lenfosit hücresine saldırıyor.

AIDS virüsü). Dana Farber Kanseri Enstitüsü'nden Dr.W.Hasseltine'a göre "İnsan kanserlerinin en az % 25'i virüslere bağlıdır". Virüsler oto-immün (kendine bağışık) hastalıkların başlamasında da rol oynarlar. Bu tip hastalıklarda vücut bağışıklık sistemi yanılarak vücudun kendi hücrelerini "yabancı" kabul etmekte ve onlara karşı antikor yaparak organlarda ağır tahribata neden olmaktadır. Muhtemelen virüsler hücre antijenlerini değiştirerek onları vücuda "yabancı" kılmaktadır.

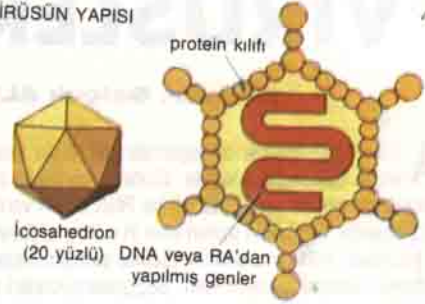
Virüslerin az da olsa bazı yararları da olmaktadır. Zararlı genlerinden ayrılan virüsler aşı olarak kullanılmaktadır. Birkaç yıl içinde kalıtsal hastalıklarda eksik olan geni, gen mühendisliği sayesinde hücre içine sokmak ve kalıtsal hastalığı iyileştirmek mümkün olacaktır. Ayrıca, genlerin hücre içine taşınmasında taşıyıcı (vektör) olarak virüslerden yararlanılacaktır.

Virüsler insanlık tarihinde büyük tahribat yapmıştır. V. Ramses'in 3000 yıllık mumyasının yüzünde hâlâ kurumuş çiçek hastalığı çibanları görülmektedir. XVI. yüzyılda Amerika'ya gelen İspanyol istilâcılar, Aztek ve İnka kızdilerilerine çiçek hastalığından ölmüş insanların kullandığı battaniyeleri vererek, onların çiçek salgınından ölmesini sağladılar. XVII. yüzyılda Hollanda'da lüle soğanlarının bir virüs hastalığı, çok hoş, dalgalı renkte lülelerin oluşumuna neden olmuş ve bunun meydana getirdiği karaborsa ekonomiyi bir kriz yaratmıştır.

Virüslere karşı ilk aşı XVIII. yüzyılda İngiltere'de Dr. Edward Jenner tarafından bulunan çiçek aşısı oldu. Jenner inek çiçeğine yakalanan çiftlik usaklarının çiçeğe yakalanmadığını görenek, inek çiçeği çibanlarından çiçek aşısı hazırladı. Ancak XIX. yüzyıl sonlarındadır ki tıp, bakterilerden bile küçük mikropların varlığını anladı. Porselen filtrelerden geçirilen ve bu şekilde bakterilerden arındırılan kan, salya vb. deney hayvanlarında hastalık yapmaya devam ediyordu. Bu "filtreden geçebilen ajanlar" bakterilerin büyüdüğü besi ortamlarında büyümüyordu (virüsler yalnız doku kültürlerinde yaşatılabilir). I. Dünya Savaşı'nda İngiliz ve Fransız tıp adamları, bakteri kültürlerini yiyen virüsler keşfettiler, Felix d'Herrelk bunlara "bakteriofaj" (bakteri yiyici) adını verdi. Virüslerin çapı, görünen ışığın dalgaboyundan küçük olduğundan



VİRÜSÜN YAPISI



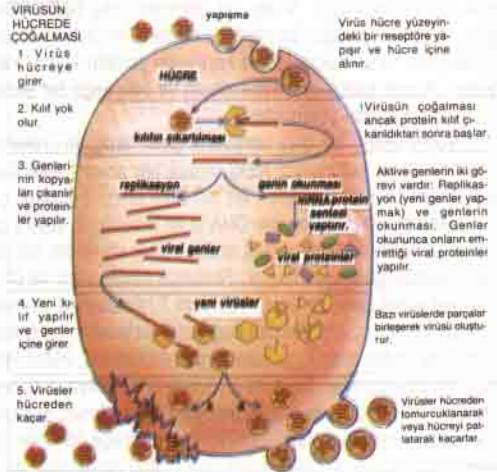
Virüsler bir protein kılıf içinde İcosahedron biçiminde olup 20 üçgen yüzey içerir. Virüsten çıkan dikenler virüsün hücreyi tanımasını ve sonra ona bağlanmasını sağlar.

bunlar mikroskopla görülemiyordu. 1931'de Alman fizikçisi Ernst Ruska elektron mikroskopunu bularak Nobel Ödülü aldı. Elektron mikroskopu ve X ışınları kristalografisi denen yöntem sayesinde virüsler görülebildi.

Nezle virüsü gibi bazı virüsler futbol topunu andırır: Yuvarlak bir yüzeyde üçgen biçimi çıkıntılı yüzeycikler vardır. Bakteriofajlar aya inme modülünü andırır. Grip virüsü gürz (topuz) gibidir, üstünde her yönde dikenler vardır. Uçuk (herpes) ve AIDS virüsleri küreseldir. Biçimleri değişik de olsa virüslerin yapıları benzerdir: Ortada RNA veya DNA ve onun etrafında protein kılıf [genellikle çift hatlı protein, bazen hücre zarı gibi yağlı maddelerde (lipidler) içerirler].

Virüs canlı ile cansız arası bir yaratıktır. Virüs diğer canlıların tersine besin istemez, besinleri metabolize edemez ve içine sığındığı hücrenin yardımı olmadan çoğalamaz. Virüsler "asalaklığı son haddine varmış" canlılardır. İçine girdikleri hücrenin yardımı olmadan hiçbir şey yapamazlar; bir test tüpüne konan virüs kendi kopyasını bile oluşturamaz. Virüs, içine girdiği hücrenin protein sentez ve enerji üretim mekanizmalarına el koyar. Hücre, virüsün yapıtaşlarını üretmeye başlar. Bu amaçla virüs, ya AIDS virüsü gibi hücre DNA'sına entegre olur veya çekirdek veya sitoplazmada yüzer bir komuta merkezi (enklüzyon cisimi) oluşturur.

Virüsler genellikle belli bir türün belli bir hücre tipine girerler. Kuduz ve grip gibi hem insan, hem hayvanda hastalık yapan virüsler azdır. AIDS virüsü T hücrelerine yerleşir. Nasıl oluyor da virüsler vücut içinde yollanını bulup girmeleri gerekli hücrelere giriyor? Kuduz virüsü bacaktaki ısırtıktan sinirleri izleyerek nasıl beyne ulaşıyor? Bunu sağlayan şey, virüsün kılıfındaki protein ile beyin hücre reseptörlerinin anahtar-kilit gibi birbirlerine uymalarıdır. Bu reseptörler virüsler için yapılmamıştır. Bu reseptörler, hücre için hayati önem taşıyan hormon ve diğer maddelerin giriş kapılarıdır. Virüslerin dehası, dış protein kılıfını bu reseptörlere uyacak şekilde mutasyona uğratmıştır. Virüs, reseptör denen bu hücre kapısını çaldığında, hücre gelenin kim olduğunu bilemez, gelen çok önemli bir hormon da olabilir. Hücre kapısını açar ve... eyvah! Virüsler 40 haramiler gibi hücreye dolar ve hücrenin sentezlerine el koyar. Bundan sonra hücre virüs için çalışacaktır.



Virüsün hücreye girmesiyle bir savaş başlamıştır. Bağışıklık ordusu alarma geçer. Önce doğal öldürücü lenfositler ve makrofajlar olay yerine koşarak enfekte hücreleri yutmaya çalışır. Bir hafta kadar sonra Saha Komutanı şu emri verir: "Şimdi de güdümlü füzeler". Bunlar antijenlere uyacak şekilde ısmarlama yapılmış antikordlardır, yardımcı T hücrelerinin emri üzerine B lenfositlerince yapılır. Antikor güdümlü füzeleri antijenleri yok eder veya etkisiz kılar.

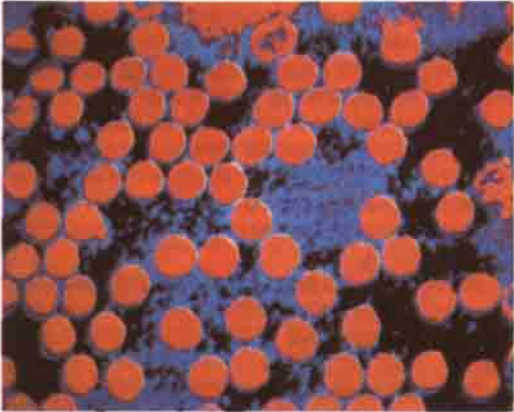
Grip her yıl binlerce kişiyi (özellikle bebekler ve yaşlıları) öldürür; fakat, hastaların çoğu minik düşmanlarını altder. Bu savaş sırasında hastadaki ateş, titremeler, deri döküntüleri vb. bağışıklık sisteminin etkinliklerine bağlıdır. Vücut bir kere antikor yapıcı B hücreleri ürettikten sonra, bu virüse karşı on yıllar ve hatta ömürboyu bağışıklık oluşur. Peki, nasıl oluyor da insanlar defalarca soğuk algınlığına yakalanıyor? Çünkü çoğu rhinovirüs grubundan olan yüzlerce cins soğuk algınlığı virüsü var, bunlardan birine karşı kazanılan bağışıklık diğerlerine karşı korumuyor.

Bunun yanında vücutta yıllarca yaşayan virüsler vardır. Örneğin uçuk (Herpes simplex) virüsünü alalım. Bu virüsün bir şekli (HSV-1) dudaklarda, bir diğer şekli de (HSV-2) cin-



Uçuk Virüsü: Yüzde ve cinsel organlarda uçuk yapar.

sel organlarda uçuk denen yaralara neden olur. Uçuk yapmadığı zamanlar virüs sinir düğümlerinde (ganglion) gizlenmiş olarak yaşar, buralarda o kadar sessizdirler ki 70 kadar genlerinden yalnız 5-10'u çalışır; böylece, bağışıklık sistemi radarlarının gözünden kaçarlardı. Zaman zaman ateş, adet, yorgunluk, güneş yanığı ve seksüel aktivite gibi nedenlerle uçuk virüsleri aktive olur ve ganglionlardan çıkıp sinirler yoluyla deriye inerler, böylece uçuk tekrarlayıp durur. Uçuğun her iyileşmesi bağışıklık sisteminin bir zaferidir. Suçiçeği virüsü de sinir hücrelerinde yıllarca yaşar ve orta ve ileri yaşlarda "zona" hastalığını yapar (zona zoster sinir ağrısı+o sinirin dağılım kuşağında içi su dolu kabarcıklar ve iltihaptan ibarettir). Epstein-Barr virüsü B lenfositlerinde yıllarca saklanıp enfeksiyöz mononükleoz denen anjini yapar (anjin+ lenf bezleri şişmesi+kanda anormal lenfositler). Hepatit B virüsü karaciğerde on yıllarca yaşayarak çoğalır. Asya ve Afrika'da bu virüs yeni doğmuşların kanında sık bulunur, bu gibiler ömür boyu bu virüsü taşırlar; 20-30 yıl sonra kronik karaciğer hastalığı başlar; virüs karaciğer hücrelerinin DNA'sı ile bütünleşerek 30-50 yıl sonra karaciğer kanserine yol açabilir. Siyile neden olan papilloma virüsleri de deri hücrelerinde sürekli yaşarlar.



Çocuk Felci Virüsü. Bir zamanlar salgınlar yapardı, bugün aşı sayesinde salgınlar önleniyor.

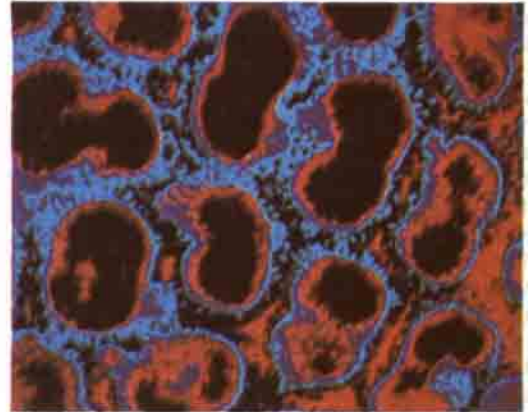
Bazı DNA virüsleri insan DNA'sı ile bütünleşerek bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçabilir ve böylece vücutta yıllarca kalabilir. RNA virüslerinden retrovirüsler de reverse transcriptase enzimleri sayesinde DNA'ya dönüşerek kromozom DNA'sı ile bütünleşebilirler.

Birçok kronik virüsler bugün kanserle ilişkili bulunmuştur. Taiwan'da 1975-1978 arası Dr.R.P.Beasley tarafından yapılan araştırmalar, hepatit B virüsü taşıyanlarda karaciğer kanserinin 100 kat arttığını gösterdi. Epstein-Barr virüsü, Orta Afrika ve Yeni Gine'de çocuklarda Burkitt lenfoması (bir çeşit lenf bezleri kanseri), Güney Çin'de burun-yutak kanseri (yılına 50.000 vaka) yapmaktadır. Retrovirüsler fareden tavuğa birçok hayvanda kanserlere neden olmaktadır. 1980'de Dr.Robert Gallo, Japonya güney adaları, Orta Afrika ve Antil Adaları'nda nadir bir T hücre lösemisinin HTLV-I virüsüne bağlı olduğunu gösterdi.

Kadınlarda döllyatağı boynu (cervix uteri) kanserlerinin % 80'i papillom (siyil) virüsü ile ilgilidir. Human papillom virüsünün (HPV) 46 tipi vardır; bunlar tabanda siyil (HPV-1 ve 4), gırtlakta boğucu siyiller (HPV-11), kasapların ellerinde siyiller (HPV-7) vb. yapmaktadır. 6 tip HPV virüsü cinsel organlarda selim siyiller yapmakla birlikte, kadınlarda döllyatağı boynu kanseri yapmaktadır. Ancak siyil virüslerin, cervix kanseri yapması için diğer şartların da bulunması gereklidir: Sigara içmek (cervix kanserini 4 kat arttırmaktadır), o bölgeleri temiz tutmamak ve cinsel uçuk virüsü (HSV 2) ile birlikte enfeksiyon.

Organ nakillerinde nakledilen organın reddini önlemek için vücut bağışıklık sistemi ilaçlarla zayıflatılır (immünoşüpresyon), bunun sonucu kanserlerde ve özellikle virüse bağlı kanserlerde artış görülmektedir. Bağışıklık sistemi yalnız mikroplarla değil, kanser hücreleri ile de savaşmaktadır.

ABD'de 1983'de görülen bir olay virüslerin insan kanserindeki önemini vurgulamaktadır: Güney Afrika'da şiddetli bir bademcik iltihabına tutulup ABD'deki akrabalarını görmeye gelen bir teyze, 12 akrabasını ziyaret ettikten sonra bunlardan 4'ünde bir çeşit lenf bezleri kanseri (non-Hodgkin lenfoma) görüldü, 12 akrabasının kanında Epstein-Barr virüsü bulundu; lenfomalardan biri Burkitt lenfomu idi. Yorum: Epstein-Barr virüsü hem Burkitt lenfoması denen ve Afrika'da sık gö-



Grip virüsü, sık sık mütasyon yapar.

DÜŞÜNME KUTUSU

Geçen sayıdaki "Düşünme Kutusu" Sorularının Yanıtları:

EL SIKIŞLAR: Arkadaş sayısına n diyelim. Her kişi $n-1$ kişinin elini sıkıştırır, toplam el sıkma sayısı $n(n-1)/2$ 'dir. p kişi küpten ayrılmış olsun. Bu durumda el sıkma sayısı $(n-p)(n-p-1)/2$ 'dir. Bu iki el sıkma sayısının farkını 76'ya eşit yazarsak şu denklem elde edilir: $p(2n-p-1)=152$. Bu denklemde $p=1$ olamaz, çünkü daveti terkedenler birden fazladır. $p=2,3,4,5,6$ ve 7 olamaz, çünkü bu durumlarda n tamsayı çıkmaz. $p=19$ ve fazlası olamaz, çünkü o zaman $p \geq n$ çıkar ki olanaksızdır. $p=8$ ile $n=14$ bulunur. 14 davetli vardır ve 8'i daveti erken terketmiştir.

TİLKİ VE TAVUKLAR: Hergün 75 tavuk beslenerek x günde tavuklara $75x$ yem verilir. Tilkı $1.5x$ gün süreyle her gece bir tavuk yediğinden tavuk sayısı 75, 74, 73, 72,... $[75-1.5x]$ olarak azalacaktır. $1.5x$ günde beslenmesi gerekli tavuk sayısı $75+74+73+72+\dots+[75-1.5x]$ 'dir. Aritmetik dizi toplam formülünden bu toplam

$$\frac{75.76}{2} - \frac{(75-1.5x)(76-1.5x)}{2} = 75x \text{ 'dir. Buradan}$$

$$x = 34 \text{ gün bulunur.}$$

SAPLI SÜT KABI: Kabin sapı ile süt dökmecek yeri aynı doğrultuda. Böyle bir kap ile süt dökmeyi deneyin bakalım. Süt dökme yerinin sap ile 90° açısı yapmasını gerekir.

rülen bir lenf bezi kanseri, hem de şiddetli bir anjin ve kan hastalığı olan enfeksiyöz mononükleoz yapmaktadır. Teyzenin Afrika'dan Epstein-Barr virüsü getirip etrafa saçtığı anlaşılacaktır.

Nasıl oluyor da AIDS virüsünü yıllarca kanında taşıyan bazı kişiler AIDS'e yakalanmıyor? California Üniversitesi'nden Dr. Jay Levy'ye göre bu gibilerde diğer mikropların alınışı, uykusuzluk, açlık, stresler ve ilaçlar kullanılması AIDS başlatılabilir; çünkü bu sayılanlar bağışıklık sistemini zayıflatır.

AIDS virüsüne karşı antikorlar yapılması AIDS'in ilerlemesini durduruyor. Bunun için değişik yorumlar vardır: 1. Virüs hücre DNA'sı içinde saklanmaktadır. 2. Virüs kan hücrelerini birbirine yapıştırarak (füzyon) kana hiç değmeden hücreden hücreye geçmektedir. 3. Virüs kanda çok az sayıdadır (aynı nedenle çok bulaşıcı değildir, yakın temas gerektirir). 4. Virüs sık sık mutasyon yaparak yüzey antijenlerini değiştirir; böylece, bağışıklık sisteminden kurtulur. 5. Virüs kendisini yoketmekle görevli T lenfositleri ve makrofajlar içinde çoğalarak onları öldürür.

Oto-immün (kendine bağışık) hastalıklar arasında insülin gerektiren şeker hastalığı, multipl skleroz ve romatoid artrit sayılabilir. Bu durumlarda bağışıklık sistemi kendi dokularını "yabancı" kabul ederek onlara hücum eder; olay bir hücre sel iç savaş veya yamyamlığa benzetilebilir. Bir virüs nasıl oto-immün hastalığa neden olabilir? İmmünoirolojist Robert

UZAY MANTIĞI-1: B doğrucu olamaz, çünkü doğrucu 1 tane dir ve B'yi doğrucu kabul edersek A ve B gibi iki doğrucu olmuş olur. O halde B yalancıdır. Buna göre C doğrucudur. Demek ki A da yalancıdır. Accram'da anti-madde yoktur.

UZAY MANTIĞI-2: C'nin ifadesi yanlıştır, çünkü hem A hem B doğrucu ise B,C ve D gibi 3 yalancı olur ki mümkün değildir (2 yalancı var denmişti). C yalancıdır. A ve B'nin ikisi birden doğrucu olamaz, çünkü söyledikleri çelişkilidir, o halde A ve B'den biri yalancıdır. İki yalancıyı bulmuş olduk, demek ki D yalancı olamaz, doğrucudur. Spiral biçimi sentoryenleri aramaya gitmelisiniz. D'ye yalancı dediği için B yalancıdır. A diğer doğrucudur.

UZAY MANTIĞI-3: B'nin 2 söylediğinin ikisi de doğru veya ikisi de yanlış olamaz. B değişken veya delidir. Tabii ki C doğrucudur. O halde Gazar gezegenine gitmeli, fakat Zagar'ı görmemelisiniz.

UZAY MANTIĞI-4: A doğrucu olamaz, çünkü bir doğrucu, "doğrucu değilim" diyemez. Doğrucu B olsaydı, 5. ifadeye göre (B:C yalancıdır) C yalancı olurdu. Ancak o zaman 3. ifadeye C doğru söylemiş olurdu (C: Ben deli değilim), halbuki ifadesinin yalan olması gerektirdi. O halde C ancak doğrucu olabilir ve Eldorado vardır.

UZAY MANTIĞI-5: Tek çözüm 2,3 ve 4. önermelerin doğru, diğerlerinin yanlış oluşudur. B, C ve D'nin söyledikleri birbirini tamamlamakta, bir mantık zinciri uymaktadır. Anılar Kenti'ne gitmemek ve Kutsal Yol Tapınağı'nı görmemek gerekir.

Fujinami (California Üniv.) buna bir açıklama getirdi: Kızamıklı çocukların 1/1000'inde hastalık geçtikten sonra akut postenfeksiyöz ensefalo-miyelit (kızamık sonrası beyin omurilik iltihabı) görülür. Multipl skleroz gibi bu da bir dejeneratif hastalıktır, sinirleri izole eden miyelin maddesi kaybolur (demiyelinizasyon). Şaşılacak nokta hastalığın kızamık virüsü tamamen yokolduktan 10-14 gün sonra başlamasıdır. Fujinami şunu buldu: Kızamık virüsünün proteini ile miyelin proteinin yapısı benzemektedir (moleküler taklit=molecular mimicry olayı). Şu halde kızamık virüsüne karşı oluşan antikorlar merkez sinir sistemini de tahrip edebilir.

Yavaş virüslerin beyin tahribi yapması da olasıdır: Örneğin Jakob-Creutzfeld hastalığı, Yeni Gine yamyamlarında "Kuru" hastalığı ve muhtemelen Alzheimer hastalığı (buna). Ancak bu hastalıkların virüsleri henüz izole edilmemiştir, esrarlı ve tamamen farklı bir mikrop da sözkonusu olabilir.

NIH'de Dr. Bernard Moss gen mühendisliği teknikleriyle çiçek aşısı virüsüne 8-10 tehlikeli virüsün antijenlerini bağlamayı düşünmektedir. Böyle tek bir aşı 8-10 hastalığı önleyebilecektir.

Retrovirüslerin zararlı genlerini ekarte ettikten sonra bunlara kalıtsal hastalıklarda eksik genleri yüklemek yoluyla "gen tedavisi"ne yakında başlanabilecek. İlk önce B-talassemi denen kalıtsal kansızlıkların bu yolla tedavisi denenecektir. □