

# SITMA SİNEĞİNİN GENOM HARİTASI ÇIKARILDI

# SIVRİSİNEKLERLE SAVAŞ

Afrika kıtasında her yıl, bir milyondan fazla çocuğun ölümüne yol açan sıtma, dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri. Sıtmaya yol açan *Plasmodium* parazit türleri ilaçlara, parazitleri insanlara taşıyan sivrisinekler de böcek ilaçlarına direnç kazandı. Ayrıca, sivrisineklerin biyolojik özellikleriyle ilgili bilgi eksiklikleri ve taşıyıcılarla savaşım yöntemlerinin yetersizliği, hastalığa karşı girişilen savaşın başarıya ulaşmasını engelliyor. İlaçların etkileri tartışmalı; aşı geliştirme konusundaki araştırmalarsa yavaş ilerliyor. Hastalıkla savaşta, sivrisineklerin ekolojisi, popülasyon özellikleri ve kalıtsal özelliklerinin tam olarak bilinmesi büyük önem taşıyor. Bu nedenle de, geçtiğimiz ay, sıtma hastalığı taşıyıcısı *Anopheles gambiae* sivrisineğinin genom haritasının yayımlanışı (sıtma parazitlerinin en ölümcülü olan *Plasmodium falciparum*'un genom haritasıyla birlikte), hem sıtma hem de sivrisineklerin taşıdığı başka hastalıklarla savaşta önemli bir adım oldu.

*An. gambiae*'nin gen dizilişi, parazitlerin taşıyıcıda gelişmesi ve insanlara aktarılmasında rol oynayan moleküllerin belirlenerek etkisizleştirilebilmesine olanak tanıyacak. Laboratuvar ortamında, sıtma parazitini taşıyama gen aktarımlı sivrisinekler daha şimdiden üretilmiş. Ancak, gen aktarımlı sivrisineklerin doğaya bırakılabilmesi için, biyogüvenlikle ilgili, etik, ya-

sal ve toplumsal konularla ilgili yapılması gereken bir çok çalışma var.

Afrika'nın tropik bölgelerine özgü bir sivrisinek türü olan *An. gambiae*, insanlara sıtma hastalığı bulaştırabilen 60 anofel sivrisineğinden biri. Ancak, insanlarla iç içe olması nedeniyle en önemli hastalık taşıyıcı olduğu söylenebilir. Genellikle insanların yaşadığı bölgelerde bulunan su birikintileri, gölcükler, sulama kanalları, hatta büyükbaş hayvanların ayak izlerinin içinde biriken sulara ürer. Gündüz sıcağından, evlerin içine saklanarak korunur.

Dünyanın Sivrisinekleri Kataloğu'nda, bilinen ve tanımlanmış 3500 sivrisinek türü yer alıyor. Araştırmacılar, bu sayının dünya üzerindeki sivrisinek türlerinin yarısından bile az olabileceğini düşünüyorlar. Sivrisinekler, ekvatorun Kuzey kutbuna kadar, dünyadaki her yaşam alanı türü ve iklim kuşağında bulunurlar. Örneğin Kuzey

kutbu, tundranın yüzeyindeki suların eridiği birkaç hafta boyunca, yeryüzündeki en rahatsız edici sivrisineklerden bazılarının ev sahipliği yapar. Sivrisinek larvaları, sudaki mikroorganizmalarla beslenerek gelişirler. Sivrisineklerin uyum konusundaki başarılarının en önemli kanıtı da, çöllerden dağların tepelerine kadar çok farklı iklimlerde üremeye uygun su birikintileri bulabilmeleri olsa gerek. Su, tatlı, tuzlu ya da acı olabilir; sivrisinekler, lağım suyu, havuz, göl, akarsu, bataklık, kanal, varil, kuş banyosu, hatta ağaç kovuklarındaki su birikintilerinde üreyebilirler. Aynı bölgede onlarca, hatta yüzlerce farklı sivrisinek türü bir arada yaşayabilir. Farklı avlara yönelerek, farklı arama ve saldırma yolları geliştirerek, günün farklı zamanlarında etkinleşerek aynı çevre içinde yayılırlar.

1960'lı yıllarda bulaşıcı hastalıklar üzerine çalışan uzmanlar, tek bir tür olduğu düşünülen *An. gambiae*'nin, birbirine çok benzeyen ve farklılıkları DNA dizilimleri karşılaştırılınca ortaya çıkan yedi türden oluştuğunu buldular. Moleküler açıdan farklı özelliklere sahip bu türler birbirleriyle çiftleşmiyor; beslenme tercihleri de birbirlerinden çok farklı. Örneğin, bunlardan "asıl" *An. gambiae*, neredeyse sadece insanlardan beslenirken, *An. quadriannulatus* gibi başkaları neredeyse tümüyle hayvanlardan besleniyor.

Benzer şekilde, Afrika'daki bir başka sıtma taşıyıcısı olan *An. funes*



tus'un da birbirine çok yakın, kardeş türlerden oluşan bir gruba ait olduğu ortaya çıktı. Bunlar arasında yalnızca *An. funestus* insanlardan geçiniyor; yapıların içinde dinleniyor ve insan kanıyla besleniyor. Aslında, insanlara sıtma hastalığı bulaştıran 60 anofel sivrisineği türünün çoğu, birbirine çok yakın özelliklere sahip türlerden oluşan gruplara ait.

İnsan davranışlarının ve insanların çevrelerinde yaptıkları değişikliklerin sivrisineklerin ve sivrisineklerin insanlara bulaştırdığı sarı humma, sıtma, Batı Nil virüsü gibi hastalıkların evriminde oynadığı rol de çok karmaşık. Son yüzyıllarda yolculuklar, ticaret ve gelişme de, sivrisinek türlerinin sürekli olarak yeni yaşam alanlarına taşınmasına neden olmuş. Mitokondriyal DNA incelemeleri, *An. gambiae*'nin ve *An. funestus*'un, yaklaşık 4-6 milyon yıl önce, yani insanlarla şempanzelerin yollarının ayrılmasına karşılık gelen bir zamanda birbirlerinden ayrıldıklarını gösteriyor. Çok yakın bir zamana kadar, insanlar yeryüzünde, *An. gambiae* ve *An. funestus* gibi sivrisineklerin sadece insanlardan beslenecek derecede özelleşmeyi seçecekleri yoğunlukta yaşamıyorlardı. Araştırmacılara göre, anofel türleri arasındaki farklılaşmaları, insan nüfusunun yoğunlaşması ve bununla birlikte



yaşadıkları çevrelerde yaptıkları değişiklikler tetiklemiş olabilir.

*An. gambiae* ve *A. Funestus* gibi anofel sivrisineklerinin insanlar üzerinden beslenme uyumu, bu canlıların neden önemli sıtma hastalığı taşıyıcıları olduğunu da açıklıyor. Laboratuvar ortamında, *An. gambiae* grubunu oluşturan yedi türün hepsine sıtma hastalığının bulaşabileceği görülmüş. Ancak, doğada, yalnızca insanlara saldıran türler sıtma hastalığına neden olan paraziti taşıyor. Bunun matematiksel bir açıklaması var. Hastalığı bir insandan bir başkasına başarıyla taşıyabilmek için, bir sivrisineğin, enfekte olmuş bir insanı sokma olasılığının yüksek olması; ayrıca da, aldığı parazit bağırsağında gelişmesini tamamladığında "temiz" başka bir insanı sokacak kadar uzun yaşaması gerekiyor.

Taşıyıcı sivrisineklerin hastalığı ne kadar "verimli" bir biçimde yaydığı belirlemede, beslenmek için seçtiği canlı konusunda özelleşmiş olması ve yaşam süresi, popülasyon yoğunluğundan daha önemli. Örneğin, yüz yıl kadar önce, ABD'de sivrisineklerle bugün de devam eden bir mücadele başlatılmış. Her eyaletin birçok bölgesinde, böcek ilaçlaması yapan, bataklıkları ve hendekleri kurutmak için çalışan ve hatta havuzları olanlara sivrisinek yiyen balıklar dağıtan sivrisinek kontrol yetkilileri bulunuyor. Bu çalışmalar, sivrisinek popülasyonlarının sayısını azaltmada etkili oluyor. Ancak, bir zamanlar buralarda salgın olan sıtma, sarı humma gibi hastalıkların etkisizleştirilmesi, hastalık yayan canlıları kontrol çalışmalarından değil; büyük oranda, insanların sivrisineklerle ilişkisini azaltan insan alışkanlıklarının gelişmesinden kaynaklanıyor.

19. yüzyılda, sıtmanın Kanada ve İskandinav ülkeleri gibi kuzey bölgelerde bile çok yaygın olduğu biliniyor. Sıtmanın görülme sıklığı, 19. yüzyılın sonlarına doğru, sivrisinekle savaşım programları başlatılmadan ve hatta sivrisineklerin hastalık taşıyıcı olarak kabul edilmesinden önce, endüstrileşmiş ülkelerde büyük oranda azalmaya başladı. Daha iyi barınma ve sağlık önlemlerinin bunda büyük payı var. Ancak, en önemli rolü oynayan, pen-

ence camlarının yaygınlaşması oldu. Bunlar, hastalığın yayılma zincirinin kırılmasını sağladı: Hastalığı taşıyan her insan, hastalığı, ortalama bir kişiden az insana geçirirse, salgın ortadan kalkar ve hastalığa yol açan canlılar ayakta duramaz. Endüstrileşmiş ülkelere olan da buydu. Sivrisinekler yaşamlarını sürdürdüler; ancak, parazitler orta-

## Sivrisinekler Ne İster?

Bazı insanlar yaşamları boyunca sivrisineklerce neredeyse hiç ısırılmazken, bazıları yaz akşamlarını "sivri"lerden kaçacak yer arayarak geçirir. Tenin özellikleri mi, beden kokusu mu, yoksa damarların kolaylıkla görülebilmesi mi?

Birçok araştırma, sivrisinekler açısından bütün insanların "eşit" olmadığını gösteriyor. Sivrisinekler, kurbanlarını bulmak için ısı, karbondioksit ve koku gibi ipuçlarından yararlanıyorlar. Her insan, sivrisineklerin sevdiği bu özelliklere farklı farklı oranlarda sahip. Sivrisineklerin davranışlarını inceleyen böcekbilimciler, sineklerin hangi kokuları çekici bulduklarını ortaya çıkarmaya çalışıyorlar. Ancak, bu hiç de kolay bir iş değil. Milyonlarca yıllık evrim süreci, nerede yaşadığına ve kimlerden beslenmeyi tercih ettiğine göre bir sivrisinek türünden diğerine büyük değişiklik gösteren kokuyla yön bulmaya yarayan karmaşık sistemlerin ortaya çıkmasına neden olmuş. Yine de, genellikle insanların katıldığı kimya ve davranış araştırmaları, birkaç sivrisinek türünü çeken bazı kokuların ortaya çıkarılmasını sağlamış. Son zamanlarda, molekülerbilimciler, bu kokuların beyne gönderilmesini sağlayan alıcıları da belirlemeye başladılar.

Araştırmacılar, kokuyla ilgili ipuçlarını kulla-

Sıtma hastalığını bulaştırabilmek için, sivrisineğin enfekte olmuş bir insanı ısırıldıktan sonra, 10-14 gün daha yaşayarak başka bir insanı ısırması gerekir. Bu süre, sıtma parazitinin çoğalması ve sineğin tükrük bezlerine gitmesi için gereklidir.



narak sivrisinekleri çekecek tuzaklar yapmayı ya da onları kaçırarak yeni kokular üretmede kullanmayı düşünüyorlar. En önemli hedefleri ise, sıtma hastalığı taşıyan *A. Gambiae* ve dang ve sarı humma hastalıklarını taşıyan *Aedes aegypti*. Araştırmalar sonucunda, örneğin *Ae. Aegypti*'nin, insanların teninde bulunan ancak öteki memelilerde bulunmayan laktik asit çekiciliğine kapıldığı; *An. gambiae*'ninse laktik asiti pek çekici bulmadığı ortaya çıkmış.

dan kalktı. Kuzey Amerika'nın ve Avrupa'nın ılıman bölgelerinde, sıtma ve sarı humma hastalıklarını yaymaya yetecek sayıda sivrisinek toplulukları bugün de yaşıyor; değişirse, insanların yaşam biçimleri.

Son zamanlarda, küresel iklim değişikliklerinin, taşıyıcıların yaydığı hastalıkların yeniden yaygınlaşmasına neden olacağı savları ortaya çıktı. Uzmanlara göre, iklim ve hava koşulları elbette ki önemli. Ancak, birçoğu hastalık taşıyıcı olan sayısız sivrisinek türü, örtülü ortamlarda kış uykusuna yatarak ya da yalıtılmış yumurta biçiminde soğuk kış koşullarında yaşamını sürdürebilir. Bu canlıların taşıdığı hastalıkların yayılmasında en önemli etkenlerin, insan davranışları ve insanların içinde bulunduğu ekonomik koşullar olduğunu unutmamak gerekiyor.

1980 yılında Rio Grande nehri kıyılarında baş gösteren dang (şiddetli eklem ve kas ağrılarına yol açan bir humma türü) salgını buna iyi bir örnek. Kimi araştırmacılara göre, geçmişte, sıt-



1980-1999 yılları arasında Rio Grande nehri çevresinde büyük bir sıtma salgını görüldü. Nehrin bir yanındaki Texas'ta yalnızca 64 kişi bu hastalığa yakalanırken, öte yanındaki Meksika eyaletlerindeyse 62.500 kişi hastalandı. Bunun, Meksika kıyısındaki kentlerle kasabalardaki evlerde pencere camlarına az rastlanmasına ve sürekli sokaklarda olan insanların hastalık taşıyıcı sineklere çok daha fazla maruz kalmasına bağlı olduğu düşünülüyor.

ma kurbanı olan insan toplulukları, paradoksal bir biçimde hastalığı ve hastalığın yayılma düzeyini yüksek tutan seçici baskıları yaratmış olabilirler. Şöyle ki, sıtmanın salgın olduğu yerlerde yaşayan insan topluluğunda, hastalığa karşı bağışıklık geliştirilmiş oluyor. Yani, salgın oranı yüksek olsa da, hastalığın belirtilerinin görülme oranı düşük



## Sıtmaya Karşı Böcek İlaçlı Cibinlik

Son on yılda, sıtma hastalığı taşıyan sivrisineklerle savaşta en çok umut bağlanan araçlardan biri, de, böcek ilacına batırılmış cibinlikler. Teknolojik açıdan çok basit olan cibinliklerin işe yaradığını gösteren 70'ten fazla araştırma bulunuyor. Örneğin, Afrika'daki köylerde cibinlik programlarının başladığı ilk yılda, beş yaşın altındaki çocuk ölümlerinin %15-%25 oranında azaldığı görülmüş. Birçok araştırma, cibinlik altında uyuyanların komşularının da sivrisineklerden korunduğunu gösteriyor. Çünkü, bu cibinlikler sivrisinekleri engellemekle kalmıyor, öldürüyor da. Bu veriler ışığında, 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü, bu cibinlikleri sıtmayla savaş programının bir parçası yapmış. 2005 yılına kadar, sıtmanın salgın olduğu bölgelerde yaşayan insanların %60'ının ilaçlı cibinliklerin altında uyumasını sağlamayı hedefliyor. Öte yandan, kimi araştırmalar da cibinlik

programlarıyla sıtmanın yayılımı azaldığında, insanların hastalığa karşı doğal bağışıklık düzeylerinin de düştüğünü gösteriyor. Bu durum özellikle çocukların, sadece birkaç sivrisinek ısırığından sonra bile hasta olmalarına neden olabilir. Ayrıca, ilaçlı cibinlik kullanımı sıtmanın yayılımını ortadan kaldırmayıp azalttığı için de, yalnızca birkaç yıllık sürekli cibinlik kullanımından sonra, bir köydeki sıtma vakalarının sıklığı, başlangıçtaki düzeyine geri dönebilir. Bu nedenle, ilaçlı cibinliklerin yaygınlaşması için çalışmadan önce, uzun vadede işe yarayıp yaramayacağını gösterilmesi gerekiyor. Sıtmadan ölümlerin azaltılması için yapılması gerekenlerin başında, ilaç dağıtımının yaygınlaştırılması ve sağlık çalışanlarıyla anne babalara sıtmanın nasıl tanınacağını ve nasıl tedavi edileceğinin öğretilmesi gerekiyor. Çünkü, sıtma aslında tedavisi olan bir hastalık.

oluyor. Bebekler bile, anne sütünden aldıkları antijenler sayesinde belli bir düzeye kadar pasif bağışıklık geliştirmiş oluyorlar. Bu topluluğun içine giren yabancılar, büyük olasılıkla hastalığa yakalanıyor ve hastalığa yenik düşüyorlar. Bu açıdan, sıtmanın, sürekli salgın olduğu yerlerde yaşayan insanların düşmanlarından koruduğu bile söylenebilir.

Bütün bunlar bir yana, kimi araştırmacılar, *Anopheles gambiae*'nin genom haritasının çıkarılmasının, sıtma hastalığının kontrolünde gerçekten etkili bir araç olacağı konusunda kuşkulular. Son yıllarda, hastalık taşıyıcı canlılar üzerinde çalışan çevrebilimciler, DNA dizilimi gibi yüksek teknoloji çalışmalarına çok fazla parasal destek sağlanmasına karşın, böcek davranışları ve ekolojisi gibi alanlara desteğin az olmasından yakınıyorlar. Asıl sorunsu, sivrisineklerin yaşam döngüsü konusundaki bilgilerde hâlâ eksiklikler olması. Daha fazla bilgiyle, böcek ilaçları, üreme alanlarının azaltılması ve gen aktarımlı türlerin doğaya salınmasıyla yapılacak biyolojik kontrolün çok daha verimli olacağını düşünüyorlar. Laboratuvar ortamında sivrisineklerin genetik yapısı konusundaki çalışmalarda ilerleme sağlanmış olsa da, gerçek yaşamla ilgili bir çok sorunun yanıtı henüz verilemiyor. Sözgelimi, gen aktarımlı sivrisinekler doğada yaşamlarını sürdürebilecek mi? Bunlar doğada yayılıp sağlıklı bir şekilde üreyebilseler bile, parazitlere karşı dirençli genlerinin yayılması ne kadar zaman alacak? Sıtma hastalığının yayılmasını önlemek için sivrisinek topluluğunun hangi oranda gen aktarımlılardan oluşması gerekiyor? Yeni kalıtsal özelliklerinin, genaktarımlı sivrisinekleri başka hastalıkların taşıyıcılarına dönüştürme riski var mı? Ancak, yine de, *Anopheles gambiae*'nin genom haritasının çıkarılması, sivrisineğin biyolojik işlevlerinin ayrıntılarıyla ortaya çıkarılabilmesi açısından önemli bir adım.

Aslı Zülal

- Kaynaklar  
Budlian, Stephan, "Creatures of our own making". Science, 4 Ekim 2002  
Dioulasso, B., Faso, B. "An elegant but imperfect tool". Science, 4 Ekim 2002  
Enserink, Martin, "Lab v. Field: The case for studying real-life bugs". Science, 4 Ekim 2002  
Enserink, Martin, "What mosquitoes want: Secrets of host attraction". Science, 4 Ekim 2002  
Morel, C. M., Touré, Y. T., Dobrokhoto, B., Oduola, A. M. J. "The mosquito Genome-a breakthrough for public health". Science, 4 Ekim 2002