



Dr. Alp Sirman

(1. Bölüm)

Yenilikçi ilaç çağı

İlaç ve insan ilişkisi, tarım devriminden bu yana süregelen çok uzun bir hikâye. Bu ilk bölümde MÖ 10.000'den antibiyotik dönemine kadarki kısmı mercek altına alıyoruz.

Yazının bulunmasından itibaren kayda geçen birkaç önemli bitkisel ilaç var, bunlardan en fazla bilinenleri kenevir, afyon ve kinin.

1-Kenevir: Bu bitki tarım devrimi sonrasında ilk ekilmeye başlayan bitkilerden. Sapındaki liflerden ip yapılabilmesi bir yana psikoaktif özelliğiyle yarattığı halüsinojenik etki, ilkel dini törenlerde sıklıkla kullanıldı. Ayrıca papirüslerde kenevirin dezenfektan olarak kullanılabileceğini de içeren ilk reçeteler bulundu.

Çin'deki Pamir dağlarında halüsinojenik etkisi için özel olarak yapılmış ahşaptan kapların içinde esrar bitkisinin etken maddesi bulundu. Yapılan karbon tarihlemeleri ile bu şekilde kullanımının MÖ 2000 yılına kadar uzandığı saptandı.

2-Afyon: Rusya'da yapılan kazılarda Yunanistan'da yapılmış altından afyon kullanmaya yarayan kaplar bulundu. Marcus Aurelius'un ise Galen'in verdiği Therica adındaki karışımı düzenli olarak içtiği biliniyor. Therica'nın içinde 70 farklı madde bulunmakla birlikte asıl etkisinin, içerdiği afyona bağlı olduğu düşünülüyor. Afyon dışında şarap, bal, engerek yılanı eti gibi farklı ve güç verdiği inanan maddeler de Therica karışımında bulunmaktaydı. Öte yandan Marcus Aurelius, Anton Salgını olarak bilinen çiçek hastalığı salgını sırasında hastalanarak öldü.

Afyon, kullananlarda aşırı güçlü hissettirdiği, yorgunluğu önlediği ve ağrılara karşı direnci artırdığından, Roma döneminde savaşçılar ve komutanlar tarafından kullanılmaktaydı.

Morfin ise 1804'te Friedrich Sertrümer tarafından afyon kapsülünden saflaştırıldı. Böylece o zamana kadar bitkilerin ilahi gücü olarak adlandırılan çeşitli etkilerin, aslında bitkilerin içerdikleri moleküllere bağlı olduğu görülmüş oldu. İlaç sanayi doğmak üzereydi...

3-Kinin: Tarihi ilaçlar demişken MÖ 10.000 yılında maymunlardan kaynaklandığı düşünülen ve sivrisinekler ile insanda da hastalığa yol açan, binlerce yıl sürecektir sıtma (malaria) ve onun tedavisi için kullanılan kininden söz etmeden olmaz.

Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da sıtma bir dönem çok yaygındı. Nitekim Roma İmparatorluğu'nun dağılmasında sıtma salgınının önemli bir yer tuttuğu bilim tarihçilerince söylenir. Hastalık o kadar yaygındı ki malaryanın oluşturduğu ateşe Roma ateşi adı verilmişti.

Sıtmadan Vatikan'da yaşayan Papalar da kurtulamadı. Papa Leo X, Sixtus V, Giambattista Castana akla ilk gelenler. Hatta Castana, Papa seçildiği halde resmen Papa ilan edilemeden



sıtmadan öldü.

Ama bence en dikkat çekici olay, Papa Gregory XV ölünce yeni Papa seçimi için Vatikan'da bulunan Kardinallerin de salgına yakalanıp ölmesi oldu.

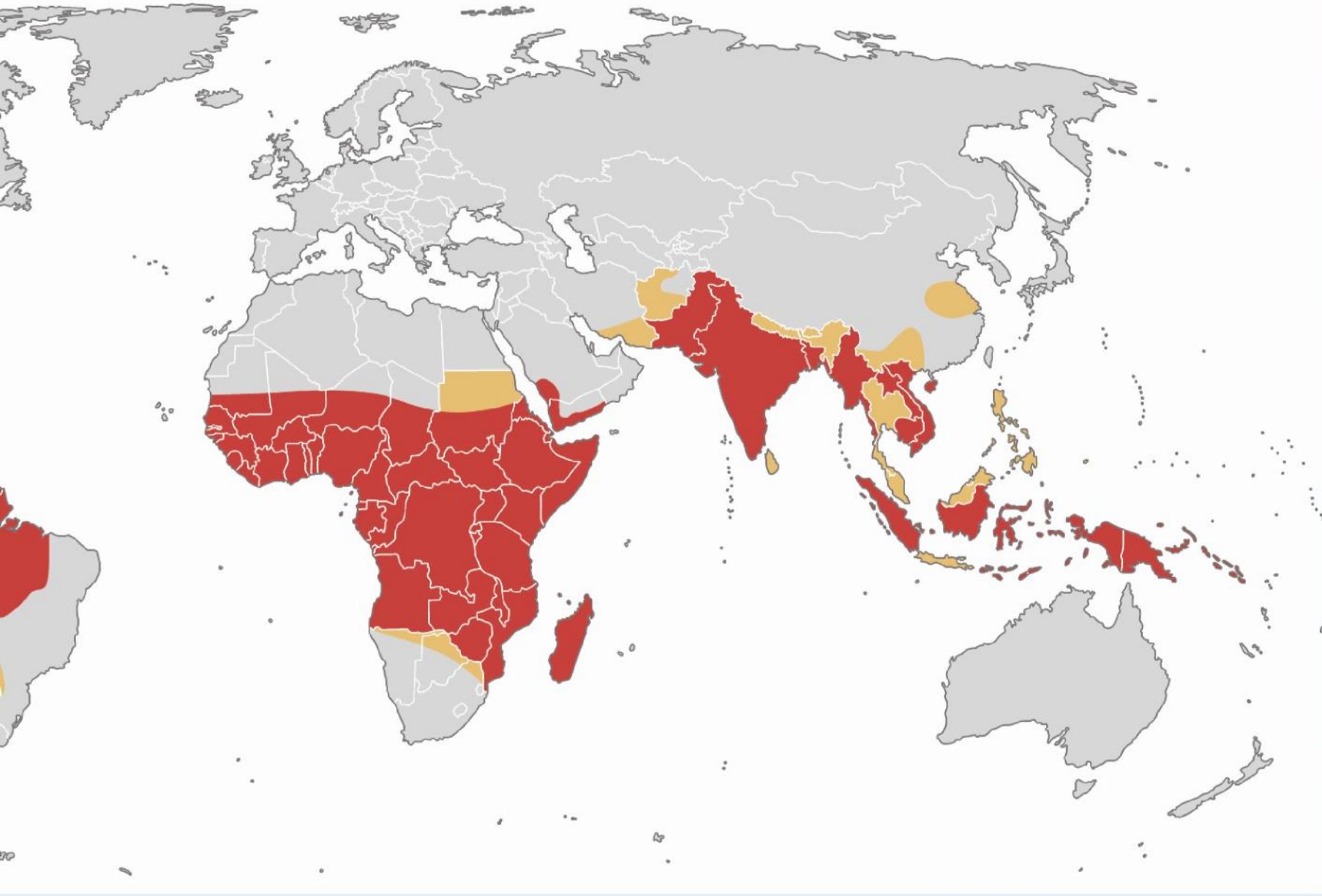
Roma çevresinde bulunan bataklıklarda üreyen Anofel türü sivrisinek aracılığı ile yayılan sıtmaya adını da bataklıklardan yayılan ve çürüyen bitkiler, hayvan ölümleri gibi organik maddelerden yayılan kötü koku yani "mal-aire - malarya" verdi.

MODERN FARMAKOLOJİNİN BAŞLANGICI

Modern farmakoloji biliminin doğuşu, 1800'lerin başlarında Güney Amerika'ya giden Cizvit Rahiplerin yerel halkın tekrarlayan ateş için kullandığı bir ağaç kabuğunun malarya tedavisinde kullanılabileceğini fark etmeleri ile başladı dersem yanlış olmaz.

Bu ağaç kabuğu yerel dilde Kina Kina olarak adlandırılıyordu. O dönem İspanyol valiliği tarafından sömürge olarak yönetilen ülkede bu önemli ağaca sömürge valisinin eşinin adı olan "Cinchona" verildi ve sıtma çok yaygın olduğundan bir süre sonra neredeyse tedavide kullanılan Kina Kina kabuğu nedeni ile bölgede zaten fazla

MALARIA RİSKİ TAŞIYAN BÖLGELER



bulunmayan Kina Kina ağaçları yok olma tehlikesi ile karşılaştı. İspanya ise bu ticaretten çok büyük paralar kazandı. Kinin, malaryanın yaygın olduğu İngiltere, Hollanda gibi ülkelerin sömürgelerinde çok yaygın olduğundan, stratejik bir öneme de sahipti. Sömürge bölgelerine giden donanmadaki denizcilerin günlük alması gereken belli bir miktar kininin yanı sıra bu ülkelerde çok sayıda hastanın da olması nedeniyle kinin ihtiyacı aşırı yüksekti.

Yeterince Kina Kina ağacı kabuğu bulunmayınca başka bitkilerin kabuğu da Kina Kina kabuğu gibi satıldı bu da ayrıca ölümlere sebep oldu.

HOLLANDA'NIN BAŞARISI

Peru, Cinchona (Kina Kina) ağacı kabuklarının yurt dışına çıkışını yasakladı ve ağır yaptırımlar koydu. Ancak İngilizler Kina Kina ağacı fidelerini çoktan almışlardı. Bu fideleri Seylan (artık Sri-Lanka) da yetiştirmeyi denediler ise de iklimin el vermemesi nedeniyle başarılı olamadılar.

Bu fidelerin bir bölümünü İngiltere'den satın alan Hollanda ise tarımdaki deneyimini kullanarak Endonezya'da Kina Kina ağacını yetiştirmeyi başararak dünyanın en önemli kinin hammaddesi satıcısı oldu.



Sıtma tedavisindeki anahtar rol oynayan ve Kina Kina (*Cinchona officinalis*) ağacı kabuklarından elde edilen kinin, saflaştırılma ve sentezlenme süreci boyunca dünyadaki en önemli maddelerden biriydi.



Bilimdeki tüm gelişmelere rağmen sivrisineklerle kolayca yayılabilmesi sayesinde dünyanın bazı bölgelerinde hâlâ sıtma hastalığı görülebiliyor. (CDC, 2014)

Endonezya'da Cinchona Officialis ağacının yetiştirmeyi başaran Hollanda, Kina Kina içeren kabukları kullanarak sıtma salgını yüzünden Afrika'nın girilemeyen bölgelerine de girerek buralardaki egemenliğini artırdı.

Ancak ağaç kabuğunun tedavide kullanılması kolay değildi. Ağaç kabuğu toz haline getirildikten sonra çözücü olarak kullanılan şarap ile karıştırılarak içiliyordu.

Bu süreçte ağaç kabuğundaki etken maddenin değişiklik göstermesi, içeriğinde farklı moleküllerin de bulunması gibi sorunlar yüzünden yaşanan zorluklar; 1820 yılında Pierre Joseph Pelletier ve Joseph Caventou adındaki iki Fransız kimyagerin Cinchona Officialis ağacı kabuğundan kinin adını verdikleri etken maddeyi saflaştırmalarıyla sona erdi.

KİNİN, TABLET HALİNE GELİYOR

Etken maddenin saflaştırılması ve bunun sonrasında tablet yapabilen makinenin bulunması, modern ilaç tedavisinin başladığı dönem olarak tıp tarihine geçti.

Bitkilerde bulunan alkaloidlerin saflaştırılması ile elde edilen ilaçların kullanımı başlamıştı. Bunlardan en önemlileri olan morfin ve afyondan elde edilen bir diğer alkaloid olan kodein, ağrı kesici ve yatıştırıcı olarak geniş bir kullanım alanı buldu.

Bu durumun sonucu olarak Darmstad'da dünyanın ilk kimya-ilac fabrikası olan Merck, Heinrich Emanuel Merck tarafından 1827'de kuruldu.

Kinin saflaştırıldı ama artan ihtiyacı karşılayacak kadar Cinchona ağacı kabuğu bulunamıyordu. Bu nedenle kimyagerler kinin sentezlenmesi için çalışmaya başladılar.

Bu bilim insanlarından birisi de William Henry Perkin'di. Perkin, dönemin ünlü kimyageri August Wilhelm von Hoffmann'ın gündeme getirdiği kömür katranı içerisindeki organik bileşiklerini kullanarak kinin sentezlemeye çalışırken 1856 yılının bir paskalya günü ilginç bir sonuca ulaştı.



William Henry Perkin'in kinin sentezleme çalışmaları sırasında anilin morunu bulmasıyla tekstil alanında yeni bir dönemi başlatması bilim dünyasındaki ilginç tesadüflerden biridir. Google Perkin'i ve buluşunu gösteren bu Doodle ile 12 Mart 2018'de Perkin'in doğum gününü kutlamıştı.

Deney tüplerindeki anilin içeren çamurumsu maddeye alkol karıştırınca ortaya parlak mor bir renk çıktı. Fotoğrafçılığa ve resme meraklı olan William Perkin, bu maddenin boya sanayiinde kullanılabileceğini fark etti ve o andan sonra kinin sentezlemek için uğraşmadı, dokuma endüstrisinin ihtiyacı olan boyaları üretmek üzere bir fabrika kurdu ve boyasına "Mauve" ya da bilinen adı ile "anilin moru" adını verdi.

Bu tarihten itibaren, bazıları hala çalışmakta olan yüzlerce tekstil boyası fabrikası ardı ardına kuruldu.

Bunlardan bazıları olan Farbwerke Hoechst ve Bayer, 1863'te boya fabrikası olarak kuruldu ve 20. yüzyıl başlarında dokuma boyası üretimi doygunluğa ulaşınca ilaç fabrikalarına dönüştüler.

Kinin ise 1944'e kadar Cinchona ağacı kabuğundan saflaştırılarak elde edildi. Akabinde 2. Dünya Savaşı'nda Güneydoğu Asya'da çok sayıda ABD askerinin sıtmaya yakalanması sonucu hastalanması ve ordunun gücünün azalması ya da ölmesi sonucunda ABD'nin sağladığı olanaklar sonucu Robert Burns Woodward ve William von Eggers Doering tarafından endüstriyel üretime uygun yapıda sentezi yapıldı.

Savaşlar, ilaç ve kimya endüstrisinde önemli yeniliklere yol açıyor. Bu bazen iyi bazen de insanlık için kötü yönde olabiliyor. 1944 yılına kadar gelmişken antibiyotik çağının başlangıcına değinmemiz şart.

ANTİBİYOTİK ÇAĞININ BAŞLANGICI VE GERHARD DOMAGK

Antibiyotik çağının başlangıcı, Nobel Ödüllü Alman bilim insanı Gerhard Domagk'ın hayat hikayesi ile yakından ilişkili.

Gerhard Domagk, 1. Dünya Savaşı'nda görev yaparken çoğu askerin yaraları

sonucu değil gazlı gangren gibi enfeksiyonlar sonucu hayatını kaybettiğini görmüştü ve savaştan sonra Alman kimya devi IG Farben'de çeşitli tekstil boyalarının bakterilere olan etkisini araştırma görevini yapıyordu.

Hatırlayalım, Almanya'da ilaç fabrikaları önceden tekstil boyası üreten kimya fabrikaları olduğundan, ellerinde binlerce farklı yapıda boya vardı. Bu kimyasalları bakterilerde deneyerek etkilerini araştırıyorlardı. Çünkü Alman bilim insanı Paul Ehrlich, bir tür azo boyası olan metilen mavisinin bakterileri öldürdüğünü tespit etmiş hatta iki malaryalı hastayı da bu şekilde tedavi etmişti.

IG Farben, bunun üzerine azo boyaları üzerinde antibakteriyel çalışmaları hızlandırdı. Bunlardan birisi olan KL-730'un bakteri kültürlerinde etkili olduğu görülünce fareler üzerinde çalışılmaya başlandı.

Farelerde de etkili olan bu madde umut vericiydi.

Tam o günlerde Gerhard Domagk'ın kızının parmağı, iğne batması sonucunda enfeksiyon kapmıştı. O

dönemde streptokoklar için yapılan tek tedavi, yaraların genişçe kesilerek alınması veya yara olan kol veya bacağın kesilmesi idi. Domagk'ın kızını da böyle bir tedavi bekliyordu. Domagk henüz deneysel olan KL-730'u kızında uyguladı ve kızının kolu iyileşti. Sonradan Prontosil adını alacak olan KL-730 böylece literatüre girmiş oldu.

Gerhard Domagk da deneyimini 1935 yılında Deutsche Medizinische Wochenschrift'de yayımladı.

Sonuç itibarıyla Prontosil tüm dünyada yaygın biçimde kullanılmaya başladı.

Gerhard Domagk bu çalışmasıyla 1939'da Tıp-Fizyoloji dalında Nobel kazandı ise de ödülünü alamadı. Zira Hitler rejimi, 1935'te bir muhalife Barış dalında Nobel verildiği gerekçesi ile ödülü almasını yasakladı.

Domagk, ancak savaş bittikten sonra, 1947'de Stockholm'e gittiğinde ödülünü alabildi.

Fakat Prontosil'in büyük bir eksikliği vardı: Bu madde gram negatif bakterilere etki etmiyordu, savaşta ise yaralanma sonucu en fazla enfeksiyona gram negatif bakteriler yol açıyordu. Neyse ki gram negatif bakterilere karşı etkili bir ilaç vardı.

Penisilin, Fleming tarafından 1928'de bulunmasına rağmen üretiminde yaşanan problemlerin İngiltere'de çözülmemesi nedeni ile araştırmalar ABD'de devam ediyordu.

Savaş kapıdaydı ve penisiline büyük ihtiyaç vardı.

Bu aynı zamanda biyolojik ilaçların devriminin de başlamasına yol açacaktı...



Bakterilere karşı kazanılan önemli bir zaferin mimarı Gerhard Domagk, 1939 yılında Bayer'deki laboratuvarında çalışırken.



Dr. Alp Sirman

Yenilikçi ilaçlar 2. bölüm

Bakteriyolojinin temelleri

1799 yılının 12 Aralık günü General George Washington, emekliliğinin 2. yılında Mount Vernon'daki çiftliğinde oldukça aktif bir yaşam sürüyordu...

George Washington, sıfırın altında bir sıcaklıkta ve karla karışık yağmur altında bütün gün çiftliğindeki çalışmaları at sırtında izlemiş ve akşam evine döndüğünde ıslak kıyafetlerini bile değiştirmeden yemeğe oturmuştu. Ertesi gün General şiddetli bir boğaz ağrısı ile uyandı ayrıca yutma güçlüğü de çekiyordu ve nefes almakta zorlanıyordu.

Eve çağrılan General Washington'un doktorları Dr. James Craik, Dr. Elisha Cullen Dick ve Dr. Gustavus Richard Brown, aralıklı titremeler geçiren ve artık konuşamayacak kadar kötüleşen General Washington'a sirkeli solüsyonlar içirerek boğazındaki tıkanıklığı gidermeye çalışırlarsa da bu uygulama şikayetlerinin artmasına yol açmıştı.

Bunun üzerine dönemin en gözde tedavisi olan kan alma yöntemine başvurdular ve Washington'dan defalarca kan aldılar öyle ki kayıtlara göre 82 ons yani 2,4 litre kan alınmasına rağmen herhangi bir düzelme olmadı ve General 14 Aralık 1799'da saat 22:00'de öldü.

Generalin ölüm nedeninin epiglot (besinlerin soluk borusuna ve akciğerlere girmesini önleyen, boğazda bulunan yaprak şeklindeki kapak) iltihabına bağlı ödem sonucu

boğulma mı yoksa kan kaybı mı olduğu tıp tarihçileri tarafından uzun süre tartışıldı. Büyük olasılıkla her ikisi birden, onca savaştan kurtulmuş ABD'nin kurucusunu öldürmüştü.

MIASMA TEORİSİ

Hastalıkların vücuttaki sıvıların düzensizliğinden kaynaklandığı düşünülen o dönemde kan almak en gözde tedavi yöntemi idi.

Bugün Washington'da akut epiglot iltihabı olduğu düşünülüyor. Bu hastalığa yol açan ise "Hemofilus influenza" adındaki bir bakteri.

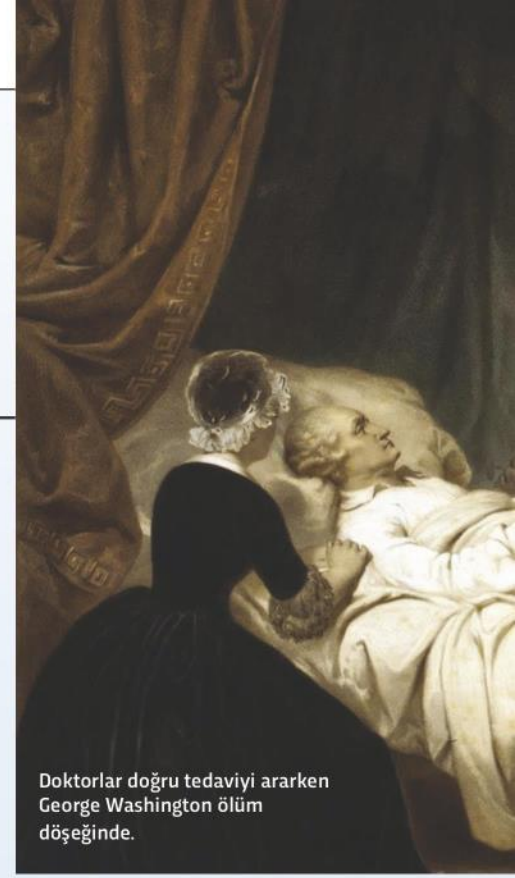
Ne yazık ki hastalıklara bakterilerin yol açtığına bulunmasına daha yüz yıl vardı. Peki geçmişte mikroplar bilinmiyorsa hastalıkların nedeninin ne olduğu düşünülüyordu? En yaygın düşünce hastalıklara "Miasma" adı verilen pis kokulu havanın yol açtığıydı.

Bir önceki bölümde malarya yani sıtmanın da aynı nedenden kaynaklandığının sanıldığını yazmıştım. Bu yanlış neden ve sonuç ilişkisi, eski Yunan tıbbından bu yana değişmeden 2000 yıla yakın sürdü.

Yeri gelmişken, bu düşünceye karşı çıkan ve bunu yaşamı ile ödeyen bir hekimden söz etmezsek olmaz.

EL YIKAMANIN MUCİDİ

Ignaz Semmelweiss, Budapeşte'de



Doktorlar doğru tedaviyi ararken George Washington ölüm döşeginde.

yaşayan bir market sahibi olan Jozsef Semmelweiss'in on çocuğunun beşincisi olarak doğdu. Viyana Üniversitesi Hukuk Fakültesinde eğitimine başladı ise de Tıp Fakültesine geçti ve 1844'te mezun oldu.

Mezun olduktan sonra Viyana Genel Hastanesi 1. Kadın Doğum Kliniğinde göreve başladı. O yıllarda Viyana'da 250.000 kişi yaşıyordu ve bu nedenle büyük bir hastane ihtiyacı doğmuştu. Dönemin mimari anlayışına uygun 2000 yataklı dev bir hastane açıldı. Hastane, farklı bölümleri birbirine geçişli bir yapıda ve kale benzeri bir mimaride tasarlanmıştı.

Kadın doğum kliniği iki ayrı bölümden oluşuyordu: Semmelweiss'in da çalıştığı 1. klinik ve 2. klinik.

Bu kliniklerde farklı ekonomik güce sahip hastalar için ayrı tipte odalar vardı. 1. klinikte sosyoekonomik olarak daha üst düzeyde kişiler kalırken 2. bölümde daha çok fakir kadınlar kalıyordu. Ücret ödemeyen ve maddi durumu kötü hastalar 2. klinikteki 20 yataklı koşullarda kalırken; maddi durumu daha iyi olan hastalar ise 1. klinikte tek başlarına hatta yanlarında kendi hizmet personelleri ile kalabiliyordu.

O dönemde Viyana'da 2000 civarı seks işçisi çalıştığı ve doğum kontrolü bilinmediği için babası belli



2019 yılında Semmelweiss Üniversitesi tarafından Viyana Tıp Fakültesine hediye edilen Semmelweiss'in heykelinin açılışı.

olmayan çok sayıda çocuk dünyaya geliyordu ve bu çocukların bakımı ve onlara aile bulunması, Avusturya-Macaristan İmparatorluğu'nun önemli işleri arasındaydı. Diğer bir deyişle kadın doğum bölümü hastanenin en kalabalık bölümleri arasındaydı.

İKİ KLİNİK ARASINDAKİ HAYATİ FARK

İki kadın doğum kliniği arasında önemli bir fark daha vardı: Birinci klinikte doğumları çoğunlukla doktorlar yaptırırken ikinci klinikte doğumları ebeler ve tıp öğrencileri yaptırıyordu.

Ancak en önemli fark, doğum sonrası enfeksiyonlara bağlı ölüm oranlarındaydı. 2. klinikteki ölüm oranı, 1. kliniktekinden çok daha yüksekti ve bu fark halk arasında gayet iyi biliniyordu. Dolayısıyla bazı kadınlar evde doğum yapmayı tercih ederken bazıları 2. kliniğe yatmamak için yalvarıyordu. Aslına bakarsanız doğum sonrası enfeksiyonlar Avrupa'nın diğer büyük hastanelerinde de ciddi bir sorundu ancak Viyana'daki iki kadın doğum kliniği arasındaki ölüm oranı farkı hiçbirinde yoktu.

Bu durum Semmelweiss'in dikkatini çekti fakat o dönemde hastalıklara yol açan sebep olan etkenin Miasma yani kötü kokulu hava olduğu düşünüldüğünden, bir türlü çözüm bulamadı.

MİKROPLARLA "İLK" KARŞILAŞMA

Semmelweiss, yabancı dil eğitimi için İrlanda'da çalışırken Viyana Hastanesindeki patolog arkadaşı Prof. Jakob Kolletschka'nın bir otopsi sırasında parmağını kesen bir bistüri yarası sonrasında doğum sonrasında hamilelerde görülen enfeksiyonun benzeri ile ölmesi sonucunda, otopsiler ve doğum sonrası ölümler arasında bir bağlantı kurdu. Ölüm oranı çok yüksek olan 2. klinikte doğum yaptıran ebe ve öğrencilerin otopsi yapmadıklarını da göz önüne alınca otopsi sırasında doktorların ellerine bulaşan kadavra parçalarının hastalığa yol açtığını fark etti. Ignaz Semmelweiss'in bu gözlemi tıpta bir devrim sayılır. Çünkü bunun sonucunda, klinikte doğuma girmeden önce ellerin yıkanması ile ölüm oranı %18'den %2'ye düştü.

SEMMELEWEISS'IN TRAJEDİSİ

Bu keşif büyük bir başarıydı ancak dönemin tıp çevreleri bu düşünceye şiddetle karşı çıktı. Hekimler, özellikle de cerrahlar o dönemde çok saygındı, onların ellerine "pis" denmesi kabul edilemezdi. Dolayısıyla Semmelweiss, çok uğraşmasına rağmen uygulamasını tıp çevrelerine bir türlü kabul ettiremedi. Bu konuyu o kadar takıntı haline getirdi ki hastanenin çatısından bahçeye ellerinizi yıkayın diye seslendiği söylenir. Bu durum eşinin onu terk

etmesi ve sonunda bir psikiyatri kliniğine kapatılmasına kadar varan bir trajediyle sonuçlandı.

Ne yazık ki bu trajedi, psikiyatri kliniğinde yediği dayak sırasında yaralanıp mikrop kapması ve bunun sonucunda sepsisten ölmesi ile sonuçlandı.

Ignaz Semmelweiss'in değeri yıllar sonra anlaşıldı. Bugün adına açılmış bir tıp fakültesinin yanında Viyana'da ve Macaristan'da heykelleri var.

Bilim çevrelerinin yeniliklere direnç göstermesine ise onun adına ithafen "Semmelweiss Refleksi" adı verildi. Robert Koch'un Galen'den kalan Miasma (kötü hava) teorisini sona erdirmesine sadece 33 yıl kalmıştı.

MİKROP TEORİSİ

Aristoteles'den bu yana hastalıkların oluşmasında gözle görülmeyen canlılardan hep şüphelenildi ama ilk mikroskobu yapan Antonie van Leeuwenhoek'e kadar bu "minik hayvancıklar" görülemedi. Ondan sonra da hastalıklar ve bulaşma nedenleri konusunda çalışmalar oldu. Semmelweiss'dan söz ettim fakat Londra'daki kolera salgınının Broad Street'teki bir su kuyusundan başladığını ortaya çıkaran Dr. John Snow'un da önemli bir keşif yaptığını söylemeden geçmeyelim. Dahası dokuz yaşındayken arkadaşının kuduz bir kurt tarafından ısırılıp ölmesine şahit olan ve kuduz aşısını bulan Pasteur de mikrop teorisinin gelişmesinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Fakat mikrop teorisinin kanıtlanması, Robert Koch'un hastalık etkenini 1880'de Petri kutusundaki besiyerinden aldığı mikrobunu verdiği farede aynı hastalığın oluşması ve o fareden alınan örnekte de aynı mikrobun tekrar üremesi ile kanıtlandı. Buna Koch Postulatu adı verildi ve bakteriyolojinin temelleri böyle atıldı. Ocak sayımızda yayınlayacağımız 3. bölümde antibiyotik çağına giriş yapacağız.

Bilimden ayrılmayın.



Dr. Alp Sirman

Bakteriler bulundu, sıra tedavide!

20. yüzyılın başlarında, Gerhard Domagk'ın bir azo boyasını kullanarak yaptığı prontosilin (ilk oral antibiyotik) yaygın biçimde kullanılmasına karşın hâlâ özellikle gram negatif enfeksiyonlar, gazlı kangren ve akciğer enfeksiyonları gibi vakalarda ölüm oranı çok yüksekti.

1. Dünya Savaşı'nda ölümlerin çoğu kurşun yarısından değil yaralandıktan sonra oluşan enfeksiyonlara bağlıydı. Dahası 2. Dünya Savaşı başladıktan sonra da bu durum devam etti. Yaralanan askerlerin ölüm oranı çok yüksekti ve bu yaralanmalar, kurşun ve şarapnellerden kaynaklı olduğundan anaerobik bakterilere karşı etki gösterecek bir antibiyotiğe şiddetle ihtiyaç duyulmaktaydı.

BOŞA GEÇEN 11 YIL

Penisilinin, 1928'de Alexander Fleming tarafından, açık unutulmuş bir Petri kabındaki stafilokok bakterisi kültüründe bulunan bakterileri öldürdüğü gözlenmiş ve etkisi tanımlanmıştı. Ancak penisilin molekülünün kimyasal olarak çabuk bozulması bir yana elde edilmesi de kolay değildi.

Dolayısıyla bu önemli buluş, hak ettiği ilgiyi görmeden 11 yıl boyunca bir makale olarak kaldı.

Savaş, penisilinin tekrar gündeme gelmesini sağladı. Bu arada Oxford Dunn Patoloji Bölümü'nden Howard Florey ve Ernest Chain öncülüğündeki bir ekip, penisilinin saflaştırılması konusunda yaptıkları çalışmalar sayesinde diken batması sonucu enfeksiyona yakalanan bir polis memuru olan Albert Alexandre'a penisilin uyguladı. Polis memurunda kısa sürede iyileşme görüldü fakat elde yeterince penisilin yoktu.



Alexander Fleming'in tesadüfen bulduğu penisilin, insanlık tarihini değiştirdi.

Hastanın idrarındaki penisilin bile kullanıldığı halde ilaç yetersizliğinden durumu kötüleşti ve memur Albert hayatını kaybetti.

PENİSİLİNİN ABD YOLCULUĞU

Kötüye giden bir durum daha vardı: Hitler Avrupa'yı işgal ediyordu ve İngiltere de işgal tehdidi altındaydı. Bu nedenle ilaç geliştirilmesi için gereken kaynak bulunamıyordu. Tüm ilaç laboratuvarları da savaş için gereken ürünlere yöneldiğinden Howard Florey ve Chain, orijinal penisilin küfünü pardösülerinin içine koyarak ABD'ye gittiler.

Bu dönemde ABD, Avrupa'ya tarihin en büyük çıkarmasına hazırlanıyordu ve temel sorun yine yaralılarda oluşan enfeksiyonların tedavisiydi. Bu nedenle ABD, penisilin üretimi ve

saflaştırılmasına büyük önem verdi. O dönemde Manhattan Projesi'nden sonraki en büyük malî ve siyasi destek penisilin için sağlandı. 1 kişinin ihtiyacı olan penisilin için 2000 litre küf kültürü gerekiyordu. Bu durum, milyonlarca kişi için gereken penisilin üretiminin karşısındaki en büyük engellerden biriydi.

ABD ve İngiliz hükümetleri, penisilin endüstriyel düzeyde üretilmesi için bir yarış başlattılar.

BİYOTEKNOLOJİNİN İLK ADIMLARI

1. Dünya Savaşı'nda İtalya'dan narenciye getirilmesi aksayınca akla, şekeri sitrik asite çeviren küf mantarı *Aspergillus niger* geldi. Sorun, yıllar sonra karşılaşılan ile aynıydı: Küf mantarı ancak oksijen olan ortamda üreyebildiği için büyük miktarda üretmek için gereken geniş yüzeyler bulunamıyordu. Çözüm ise daha derin tanklarda küf mantarı ve üreyeceği sıvının oksijen ile karıştırılması esasına dayanan ilk biyoreaktörlerde bulundu. Yıl 1919'du, bu şekilde üretilen sitrik asit, narenciye kabuğundan üretilene göre altı kat daha ucuza geliyordu. Biyoteknoloji böylece endüstriye girmişti.

Penisilin üretimi ise çok daha zordu, gereken küf mantarının saflığının korunması için havadan bulaşımın olmaması, oksijen düzeyinin ayarlanması gibi çok sayıda değişkenin çözülmesi gerekiyordu.

Bu sorunu. Margaret Hutchinson Rousseau adında bir mühendis çözdü ve penisilinin yüksek miktarda üretimi için gereken derin fermentasyon tanklarını tasarladı.

DAHA VERİMLİ BİR KÜF

Fleming'in orijinal küf mantarı *Penicillium notatum* sporları, yüksek konsantrasyonda penisilin üretimi için yetersizdi bu yüzden ABD tüm dünyadan küf mantarları örnekleri toplayıp test etmeye başladı.



Savaş zamanı gereken yüksek miktarda penisilin bu tanklarda üretildi.

ALTTA: Prof. Giuseppe Brotzu'nun araştırmaları, penisilin hayata geçmesinde anahtar rol oynadı.



Bu dünya çapında küf mantarı avcılığına katılan kuruluşlardan biri de Illinois'deki Tarım Bakanlığı Kuzey Bölgesel Araştırma Laboratuvarı (NRRL) idi. Burada çalışan Mary Hunt adında bir kadın, markette gördüğü küflenmiş bir kavunu NRRL'ye götürdü ve sonuçta bu kavunda bulunan *Penicillium chrysogenum*'un Fleming'in *Penicillium notatum* orijinal küfünden 200 kat daha etkili olduğu ortaya çıktı.

Bundan sonrası adeta bilimkurgu gibi gelişti. *Penicillium chrysogenum*, X ışını ile bombardımana tutuldu ve mutasyona uğratıldı. Mutasyona uğrayan penisilin küf, Fleming'in bulduğundan bin kat daha fazla penisilin üretebiliyordu. Biyoteknolojinin kullanıldığı ilk yenilikçi yöntem ve ilaç seri üretime hazırды.

Mary Hunt ise bundan sonra "Mouldy Mary/Küflü Mary" olarak bilinecekti.

Bu gelişmeler sonucunda 1941 yılında tüm dünyada sadece 10 kişiye yetecek kadar Penisilin bulunurken 6 Haziran 1944'te başlayacak olan Normandiya çıkarması öncesinde bütün askerlere yetecek ölçüde

penisilin hazırlanmıştı.

1943'te sadece 1000 kişiye uygulanan penisilin, 1945 bittiğinde bir milyondan fazla kişiye uygulanmış; savaşta yaralananlar evlerine ve aktif görevlerine dönebilmişti.

Bazen düşünüyorum; o penisilin küf, tesadüfen Londra'da bulunmasaydı ve aynı tesadüf, örneğin Almanya'da olsaydı savaşın sonucu değişir miydi?

BİR BAŞKA TESADÜF VE CEPHALOSPORİN

Savaş bittikten sonra bütün bombalarla harap olan Avrupa'da altyapı büyük hasar görmüştü. Buna bağlı olarak da tifüs ve salmonella enfeksiyonları çok sık görülmeye başlamıştı. Bu hasarın en fazla görüldüğü yerlerden biri Sardunya adasında bulunan Cagliari kentiydi. Bu yıkıntılar arasında hijyen konusunda araştırma yapan Prof. Giuseppe Brotzu'nun çalışma odağı, malaria ve diğer salgın hastalıkların haritasını çıkarmak ve önlemler için çalışma yapmaktı.

Şehir neredeyse tamamen yıkıntı halinde olmasına karşın bu şehirde

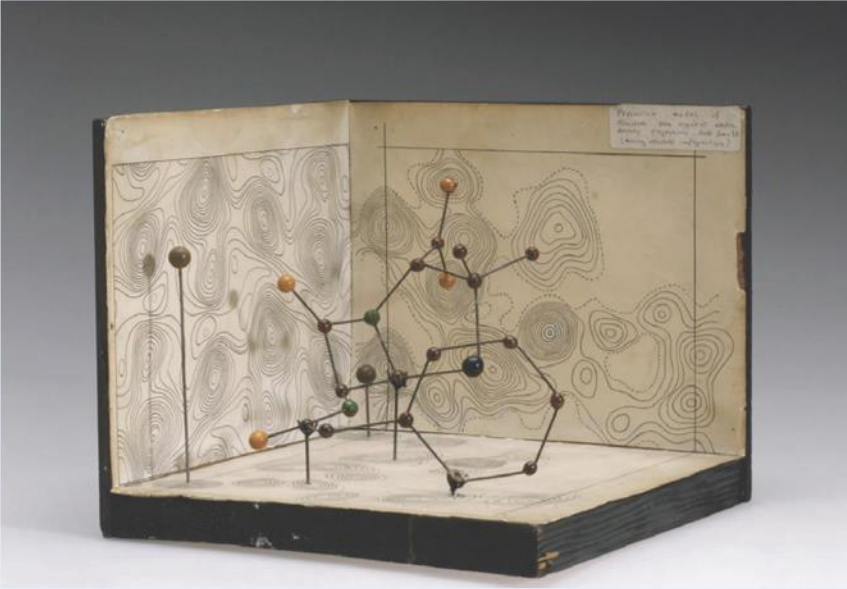
shigella ve salmonella enfeksiyonları daha az görülüyordu. Bu durum Prof. Giuseppe Brotzu'nun da dikkatini çekti, şehirdeki atık suların karıştığı dereler ve bu derelerin denize karıştığı yerlerde denize girenlerde neredeyse hiç salmonella ve tifüs görülüyordu.

Prof. Brotzu bu durumu açıklayabilmek için çok sayıda atık su ve deniz suyu örnekleri aldıysa da salmonella ve shigella üretilmedi. Oysa bölgede bu hastalıkların oluşması için gereken her tür koşul vardı; atık sular, çürüyen bitkiler ve bataklıklar neredeyse tam bir besiyeri gibiydi.

Öte yandan bu ortamda üreyen bir mikroorganizma daha vardı: *Cephalosporium acremonium*.

Bataklıklarda çürüyerek bozulan organik maddelerde üreyen bu küf mantarı; salmonella, shigella, brucella ve daha birçok hastalık etkeninin üremesine engel oluyordu.

Prof. Brotzu, elektrik şebekesi hasar gördüğü için metanol ile çalışan küçük bir jeneratörden elektrik üretilen laboratuvarında çok zor koşullar altında çalışıyordu. Deney fareleri için sabah erken saatlerde çevre çiftliklerden yiyecek alıyor; besiyerleri için gereken



1945'te Crowfoot Hodgkin tarafından modellenen penisilin molekülü. (Londra Bilim Müzesi)

protein gereksinimini bir hastanede doğumlardan kalan plasentalar ile sağlıyordu.

Brotzu, bu zorlu koşullarda *Cephalosporium acremonium* üretmeyi başardı, kısmen saflaştırdı ve ilacı diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda denedi. Verdiği ilacın toksik yan etkileri olup olmadığını ise önce kendisinde denedi. Sonuç başarılıydı. Hastalar tedavi olmuşlar ve toksik bir etki görülmemişti.

BİR BAŞKA ROSALIND VAKASI

Ancak Cagliari Üniversitesi'nin içinde bulunduğu koşullarda Prof. Brotzu'nun laboratuvarında daha fazla geliştirme yapılamazdı. Ayrıca sıtma için de salgın haritası çıkarması gerektiğinden, Prof. Brotzu bu ilacın bir an önce geliştirilmesi için arkadaşı olan Dr. Blyth Brooke aracılığı ile penisilin saflaştırılması ile ünlenen Howard Florey ve ekibine ulaştırdı.

Brotzu, 1948'in Eylül ayında *Cephalosporium acremonium* kültürünü, Sardunya'yı ziyaret eden İngiliz Kraliyet Ordusu Tıbbi Biriminden bir subay aracılığı ile William Dunn Patoloji Okuluna gönderdi.

Burada, sonradan Sir unvanı alacak olan Edward Abraham ve ekibi, Cagliari'den gelen bu *Cephalosporium acremonium* kültürünü, üzerinde uzun bir süre çalışarak 1962'de ilaç haline getirdi.

Patentini de Edward Abraham, *Cephalosporin Fonu* adına aldı. Bu fon bugün bile bu sayede yılda milyonlarca pound gelir sağlamaktadır.

Ne yazık ki Prof. Brotzu *Cephalosporin* buluşundan bir sent bile kazanmadı. Sonradan siyasete atıldı ve İtalya'da sevilen saygın bir politikacı oldu. Bugün Cagliari'de adına açılmış bir hastane bulunmaktadır. Bence Giuseppe Brotzu, uğradığı adaletsizlik açısından antibiyotik tarihinin Rosalind Franklin'i gibi düşünülebilir. Eğer Prof. Brotzu denizde ve akarsularda *Cephalosporium acremonium* bularak o koşullarda deneyler yapmasaydı *Cephalosporin* o

yıllarda bulunamayacaktı.

Prof. Brotzu çalışmalarını yayımladı ve çok sayıda kuruluştan maddi destek istediysen de ne yazık ki yanıt alamadı. Muhtemelen o destek olsaydı, *cephalosporin* İtalya'da Sardunya adasında bulunduğu yerde geliştirilecekti.

PENİSİLİN MOLEKÜLÜNÜN MODELLENMESİ VE SENTETİK PENİSİLİN

Penisilin geniş kitlelerde kullanıma girmişti ve bir süre sonra günümüzde de karşımıza çıkan çok ciddi bir sorun kendisini göstermeye başlamıştı.

Bakteriler; penisilin molekülünün, hücre duvarını parçalayan parçasını etkisizleştiren bir enzim üretmeye başlamışlardı. Milyonlarca yıldır aynı yerlerde üreyen mikroplar ve küfler arasında bitmeyen yiyecek savaşı petri kutularında sürüyordu.

Birbirlerinin üremesine engel olacak yöntemleri milyonlarca yıldır geliştiriyorlardı.

Fakat bu mücadeleye insan zekâsının da karışması dengeleri bozmuştu.

Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin, penisilin molekülünün fotoğrafını Röntgen Kristallografi yöntemi ile çekerek penisilin geliştirilmesinde yepyeni bir adım attı. Artık çalışmalar daha da hızlanmıştı.

MIT'ten kimyager John C. Sheehan, penisilin molekülünü 1957'de sentezlemeyi başardı. Artık ilaç endüstrisinde yeni teknolojiler kullanılarak üretilen "Yenilikçi İlaçlar Çağı" başlamıştı...



Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin'in 1945'te çektiği penisilin molekülünün fotoğrafı (1949'de yayımlandı), penisilin sentezlenmesindeki önemli adımlardan biri oldu.



Dr. Alp Sirman

Yenilikçi İlaçlar Dönemi

Önceki yazılarımızda Antibiyotik Çağı'nın başlangıcını ve sefalosporinlerin bulunuşunu mercek altına almıştık. Ancak sefalosporin molekülünü en ufak parçalama girişimi, tüm molekülün parçalanması ile sonuçlanıyordu ve bu büyük bir engeldi.

Mikropların savunma olarak penisilin molekülünü parçalayan bir madde olan penisilinaz üretme becerisi kazanmasıyla, antibiyotiğin etkisini de kısıtlanmaya başlamıştı.

Kısaca mikroplar ve bilim arasındaki savaş bir başka seviyede kaldığı yerden devam ediyordu.

Bu savaşın önde gelenlerinden biri olan R. B. Woodward'un (1917-1979) adını, kinin sentezlenmesinden hatırlarsınız. Woodward'un bilime katkıları bu kadarla kalmadı, sentetik antibiyotiklerin yapımında bambaşka bir yaklaşım ile hazır olan molekülün bazı dallarını parçalayıp değiştirme şeklindeki klasik yöntem yerine molekülü yeniden üretmeyi başardı ve yeni nesil sefalosporinlere giden yolu açtı.

Kortizol, tetrasiklinler ve kolesterol moleküllerinin tanınmasını sağlayan da aynı bilim insanı Robert Burns Woodward oldu.

Robert Burns Woodward, organik kimya bilimine yaptığı önemli katkılar nedeniyle 1965 yılında kimya dalında Nobel aldı ama daha önemlisi "Organik Kimyanın Büyükbabası" olarak tarihe geçti.

DIABETES MELLİTUS VE İNSÜLİNİN HİKÂYESİ

Diabetes mellitus yani şeker hastalığı, tıp tarihinin ilk tanımlanan hastalıklarından biri hatta belki de en eskisidir.



Banting (sağda), Best ve tedavi edilen köpek.

Milattan önce 1550 yılında Mısır'da aşırı idrar yapmaya yol açan bir hastalıktan söz edilmişti. Bu bilginin yazılı olduğu papirüsler, bugün "Eber Tıp Papirüsü" adıyla bilinir.

1500'de Hintliler, gizemli bir hastalığa yakalanan insanların idrarının sinekleri ve karıncaları çektiğini *Ayurveda*'da yazdılar.

Diabetin adı ise topraklarımızda kondu. Kapadokyalı Aretheus, hastaların idrara çok çıkmasını ve gittikçe zayıflayarak ölmelerini, Yunanca sifonlama ile içinin boşalması anlamına gelen Diabetes olarak

tanımladı.

İbni Sina, MÖ 1000 yıl sonra diyabete ek olarak gangren ve erektil bozukluk gibi iki önemli komplikasyonunu da tanımlayıp acı bakla ile tedavisi üzerinde çalıştı.

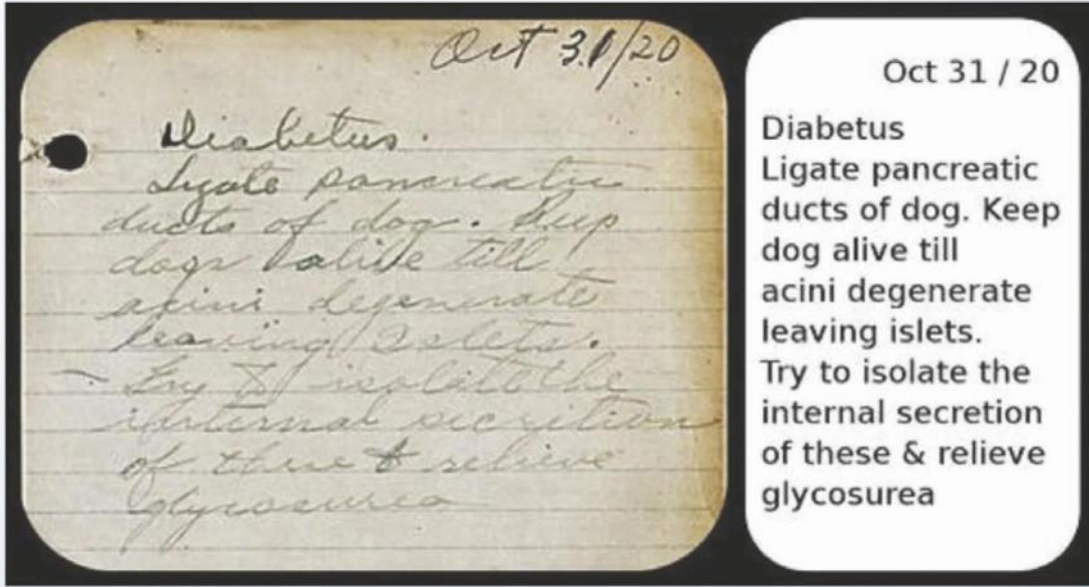
1600'lerde İngiliz Thomas Willis idrardaki şekerin, diyabetin diğer aşırı idrar çıkışına yol açan hastalıklardan ayırıcı olmasını gösterdi ve diyabete, latince tatlı anlamına gelen "mellitus" ekinin verilmesini sağladı. 1889'da Oscar Minkowski ve Josef von Mering, şeker hastalığı ve pankreas arasındaki ilişkiyi ilk defa ortaya koydu.

1869'da Paul Langerhans adında bir alman fizyolog, pankreasın içindeki iki ayrı hücre grubunu tanımladı. Ayrıca bu hücrelerin bir bölümünün sindirim için gereken enzimleri ürettiğini, diğer grubun ise şeker metabolizmasına etkili maddeyi ürettiğini açıkladı ve kendi adı ile anılan "Langerhans Adacıkları"nı tanımladı. İnsülin adı da Latince'de "İnsula" yani adacık anlamına gelen bu kelimeden türetildi.

1908'de George Ludwig Zuelzer adında bir Alman, pankreasın salgıladığı bir maddenin şeker hastalığını tedavi ettiğini gözlemleyip bu maddeyi saflaştırarak şeker hastalığını başarılı biçimde tedavi eden ilk kişi oldu. Adının bugün çok bilinmemesinin sebebiyse, 1. Dünya Savaşı'nın hastalık üzerindeki çalışmalarının devam etmesine izin vermemesi.

31 Ekim 1920 yılının Pazar günü, şeker hastalığının tedavisini sağlayan insülinin bulunmasında bir dönüm noktası oldu.

O günlerde İngiltere'de muayenhanesi pek iş yapmayan, bu nedenle düzenli bir gelir için saati 2 pounda Londra'da Western Üniversitesindeki fizyoloji öğrencilerine karbonhidrat metabolizması konusunda seminerler veren Frederick Banting, Cerrahi, Jinekoloji ve Obstetrik dergisinin Kasım sayısında



Banting, insulin sentezindeki ilk adım olarak bilinen notunda "Diabetes" yerine Diabetes yazmıştı. Diyabet konusunda üç yıl sonra Nobel alacak birisi için ilginç bir yanıls.

bir makale okudu.

Makale, Moses Barron adında bir patoloğun yaptığı otopsilerde, pankreas kanalında taş olan kişilerin adacık hücrelerinin sağlam kalmasına karşın diğer hücrelerin parçalanması konusundaydı.

Banting bu makaleyi okuduktan sonra defterine bir not düştü: "Köpeklerde pankreas kanalını bağlayıp sadece adacık hücreleri sağlam bırakılabilir."

Bu not, bugün insulin sentezindeki ilk adım olarak bilinir ve bu not defteri müzede sergilenecek kadar önemli bir bilim tarihi parçasıdır.

Banting bir fikir bulmuştu ancak elinin altında bu tür çalışmaları yapacak bir laboratuvar yoktu. Çalıştığı Western Üniversitesindeki Profesörü Miller ile görüştü ancak küçük bir üniversite olan Western'de bu çalışmaları yapacak alt yapı bulunmamaktaydı. Banting, aklına gelen insülin adacığının elde edilmesi konusunda bir kütüphane araştırması yaptı ve hiçbir şey bulamadı.

Bunun nedeni sadece Western Üniversitesinin kütüphanesinin sınırlı olması değildi. Banting araştırma sistematikliği bilmiyordu.

Sonuçta Banting, 8 Kasım 1920'de Kanada'da ünlü bir fizyolog olan MacLeod ile üniversitedeki odasında görüştü ve şeker hastalığının tedavisi konusundaki düşüncelerini paylaştı.

MacLeod, fikri mantıklı bulmakla beraber Banting'in bu çalışmayı yapabilecek yetenekte olduğundan emin değildi bu nedenle Banting'e

laboratuvar çalışmalarında yardımcı olması için parlak bir asistanını verdi: Charles Best. Banting ve Best, köpekler üzerinde deneylere başladılar. Bu deneylerde pankreası alınarak diyabetik hale getirilmiş bir köpeğe adacık ekstresi vererek şekerini düşürdüler ve şeker hastalığı tedavisinde önemli bir adım daha attılar.

Ancak uygulamaları sırasında pankreastan insülin elde ederken yeterli saflık elde edilemediği için deneklerde ölüme varan şiddetli yan etkiler oluşuyordu. Bu nedenle ekibe biyokimyacı James Bertram Collip eklenerek saflaştırma konusunda eksik "kısmen" tamamlandı. Buna rağmen insülin ile tedavi edilen ilk hasta olan 14 yaşındaki Leonard Thompson hayvan pankreasından elde edilen ve yeterince saf olmayan pankreas özütü sonucunda gelişen alerji sonucu neredeyse kaybediliyordu.

Bu çalışmaları sonucunda Banting ve MacLeod'a 1923'te Nobel Ödülü verildi. Her iki bilim insanı da ödülün kendilerine düşen bölümünü ekibin diğer kişileri ile paylaştı ve Banting Best'e, MacLeod ise Collip'e ödülünün yarısını verdi.

Ancak özellikle Banting ve MacLeod arasındaki başarının paylaşılması konusunda bitmek bilmeyen kavgalar, iki bilim insanının yaşamlarının sonuna dek küs kalmalarına yol açacaktı. Daha sonraları Banting ile Best arasında da benzer bir tartışma oldu ve Banting 1941'de bir başka çalışma için İngiltere'ye gitmek üzere uçağa

binerken, "Bu uçak düşer ve ölürsem, yerime Best geçerse bedenim mezarda asla huzur bulmaz" dedi ve bindiği uçak gerçekten de düştü. Banting yaralı kurtuldu ama hastanede yaşamını kaybetti.

Bilim insanları arasında ne ilk ne de son olan bu tartışmalar aslında anlamsız. MacLeod olmasa Banting hayatını bir kenarda fakirlik içinde geçirecekti, Best olmasa köpek deneylerini Banting'in tek başına yapması imkansızdı, Collip olmasa pankreas ekstresi tedavide kullanılabilecek kadar saflaştırılamayacaktı.

Kısaca bilim o zaman da bugün de ancak farklı alanların bir arada çalışması sonucu başarıya ulaşabiliyordu. İnsülinin ticari olarak kullanılacak kadar saflaştırılarak üretilmesi de bu şekilde gerçekleşti.

Best ölene dek, Nobel konusunda hakkının yendiğini düşündü ve bunu her yerde dile getirdi.

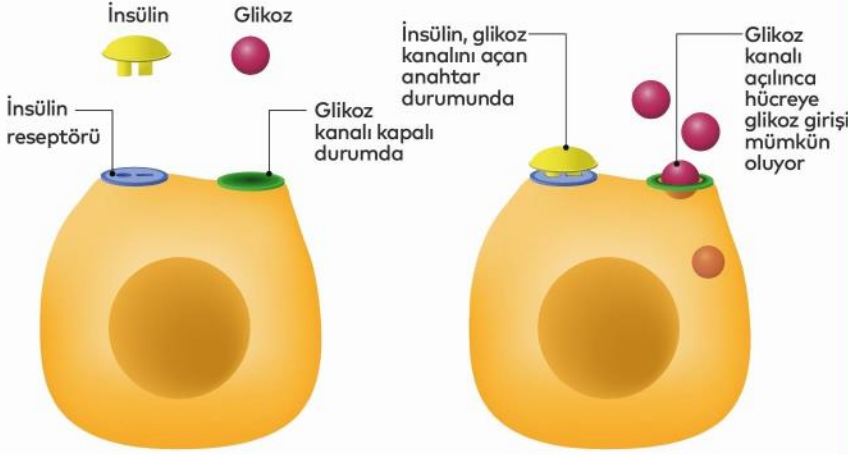
1978'de Charles Best öldü ama şeker hastalığı tedavisinde yepyeni bir dönem başladı.

YENİLİKÇİ İLAÇLARIN İLK ÖRNEĞİ: SENTETİK İNSÜLİNİ

İlaç endüstrisinin başından bu yana doğal kaynaklar ile elde edilen ilaçların yetersiz olması sorunu, insülin için de geçerliydi. Domuz pankreasından elde edilen insülin ise dünyada gittikçe artan talebi karşılayamıyordu. Tam bu noktada tıbbın yeni çağının ilk buluşu gerçekleşti.

Şeker hastalığı tedavisinde en önemli sorun, hayvan pankreasından

İNSÜLİN NASIL ÇALIŞIYOR



elde edilen insülinin antijenik olarak saflaştırılmasıyla ortaya çıkan problemlerdi. Bu sorunu farklı bir yoldan çözmek için pankreastaki insülin yapımını sağlayan DNA parçacığını, Escherichia Coli bakterisine vererek bakterinin insan insülini üretmesini sağlandı.

Sonrasında ise r-DNA yani Rekombinant DNA teknolojisini kullanarak endüstriyel boyutta saf insan insülini üretimini mümkün oldu.

1982 yılında Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insülin FDA onayı aldı ve şeker hastalığının binlerce yıldır süren tedavisinde yeni bir aşamaya geçildi.

KATALIN KARIKO VE MRNA PLATFORMUNUN GELİŞMESİ

Sydney Brenner, Francois Jacob, and Matthew Meselson tarafından 1961'de mRNA'nın bulunmasından sonra, 1965'te laboratuvarında mRNA ile hücreye yaptırılan ilk protein üretildi. 1980'lerin ortasında ise ilk sentetik mRNA'nın insan hücresine verilmesi başarılmıştı.

ABD de Rekombinant DNA teknolojisi geliştirilirken doğu Avrupa'da Katalin Kariko adındaki bilim insanı, mRNA'nın ilaç üretiminde kullanılabilmesi için bir araştırma yapmak üzere kaynak arıyordu ama doğu bloğunun çatladığı dönemde bu tür araştırmalar için fon bulmak oldukça güçtü.

Sonunda karaborsada sattığı otomobilinden eline geçen parayı bir oyuncak aya içine saklayıp ABD'ye göç etti ve buradaki çalışmaları, mRNA platformunu kısa süre içinde bilim dünyasının gözbebeği haline getirdi.

Bu araştırmaları asıl hızlandıran ise 2000'li yılların başında Başkan Clinton tarafından başlatılan İnsan Genomu projesi ile DNA yapısının tamamen açıklığa kavuşturulmasıydı. Genetik tedaviler dönemi bu araştırmalardan sonra hızlandı. Hikâyenin son kısmı ise nispeten daha iyi biliniyor: 2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde çıkan bir salgın ve bu salgının hızla dünyaya yayılması ve

yıllar süren araştırmalar ve teknolojik gelişmeler sayesinde yapılan aşı ile bilinen yeni jenerasyon mRNA aşıları ve mRNA platformunda geliştirilen ilaçlar dönemi...

FARMAKOGENOMİK İLAÇLAR

İnsan genomunun bilinmezleri ortaya çıktıkça tedavilerin de kişiye özel hale getirilerek ilaçların yan etkilerinin azaltıldığı yeni bir dönem başladı. Peki nedir kişiye göre ilaçlar?

Yeni doğum yapmış bir anne düşünün. Doğum sonrasında oluşan ağrıları için ağrı kesici veriliyor, annenin ağrıları geçiyor, bebeğine süt veriyor hiçbir sorun yok.

Ta ki on birinci güne kadar. O sabah anne, bebeğine süt vermek için yanına gittiğinde bebeğinin morardığını ve nefes almadığını fark ediyor.

Ambulans çağırıyor ama çok geç kaldığını ve bebeğin öldüğünü söylüyorlar.

Yapılan otopside ise bebekte morfin zehirlenmesine bağlı solunum durması saptanıyor.

Peki neden? İşte farmakogenomik ilaçların önemi burada.

Annedeki bir enzim, ağrı kesicide bulunan kodeini morfine çeviriyor. Morfin, anne sütü ile bebeğe geçerek bir süre sonra solunumunun durmasına yol açıyor.

Bu bir kurgu değil, 2006 yılında *Lancet* dergisinde yayımlanmış gerçek bir vaka.

Artık kişilere göre tedaviler, hastalıklara özelleştirilmiş daha etkili yeni teknoloji ilaçlar kısaca "Yenilikçi İlaçlar Dönemi" başladı!

Bilimden ayrılmayın.



Katalin Kariko, mRNA platformunu bilim dünyasının gözbebeği haline getirdi.



Dr. Alp Sirman

Yenilikçi ilaçlar 4. bölüm

Yenilikçi ilaçlar ve ilaçların geleceği

Yenilikçi ilaçlar konulu yazı dizisinin 4. ve son bölümüne başlamadan önce daha önceki bölümlere dair kısa bir özet yapmak istiyorum.

BİTKİSEL İLAÇLARDAN SENTETİK İLAÇLARA

İlk bölümde dünyada yaygın sıtma tedavisi için gösterilen çabaları, Peru ve Şili'de yetişen kına ağacının kabuğunun toz haline getirildikten sonra yıllar içinde önce içindeki etken maddenin saflaştırılmasını, 1940 başlarında da sentetik hale getirilerek ucuz ve bol üretilmesinin modern ilaç endüstrinin kurulmasına nasıl öncülük yaptığını anlatmıştım.

ANTİBAKTERİYELLERİN BULUNMASI

İkinci bölümde hastalıklara pis kokulu havanın sebep olduğu fikrinin nasıl terkedildiğini ve mikropların keşfine giden süreci, bu sırada yaşanan dramları ve ilk antibakteriyelleri ele almıştım.

Üçüncü bölümde ise penisilin bulunması ve endüstriyel boyutta üretilmesine giden süreci ilginç noktaları ve bilinmeyen yönleri ile mercek altına alarak penisilin sonrasında sefalosporinin bulunuş öyküsünü anlatmış; diyabetin tarihçesi ve tedavisinde kullanılan insülinin saflaştırılması ve ardından rekombinant DNA teknolojisinin kullanılması ile yenilikçi-biyolojik ilaç çağına girdiğimizi söylemiş ve orada kalmıştım.

YENİLİKÇİ İLAÇLAR ÇAĞI

İnsülinin bulunması her ne kadar

yenilikçi ilaçların başlangıcı ise de 1990'da başlayan ve insan genomunun parçalarına ayrılarak analizini hedefleyen İnsan Genomu Projesi'nin 2003'te tamamlanması, tıpta yepyeni bir dönemin başlangıcı oldu.

Bu gelişme, tıbbın ana konusu olsa da sadece hekimlerin değil bilgisayar yazılım ve donanım mühendislerinin, programcıların, matematik uzmanlarının, malzeme mühendislerinin ve geliştirilen yeni yarı iletkenlerin, üç boyutlu modelleme uzmanlarının, mikrobiyolog ve biyokimya uzmanlarının kısaca bilimin tüm dallarının ortak çalışması sonucunda oldu. Artık bilim dalları eskiden olduğu gibi birbirinden kolayca ayıramıyor, hepsinin ortak çalışması insanlığın geleceğinde çok önemli roller oynuyor.

"Unutulmaması gereken, evrimde hiçbir şey boşuna değildir. Her değişen nükleotid şeritlerini denetleyen 4 kat nükleotid vardır. Bunu daha yeni anlamaya başladık ve bir gün her hastalık için özel çözümler bulacağız. Milyonlarca yıldan bu yana uyum sağlayarak hayatta kalmamızı sağlayan doğal sürece geri dönüyoruz."

Sarfaraz K. Niazi

MRNA ADLI BİR MOLEKÜL

Birçok kişi mRNA tanımını 2020'de duydu oysa mRNA 1953'te daha önce genetik materyalin bir DNA da bulunduğunu gösteren genetik uzmanı ve bakteriyolog Alfred Day Hershey tarafından bulundu. 8 yıl sonra, 1961'de ise mRNA izole edildi.

MRNA ve DNA'nın tedavilerde kullanılabileceğinin teorisi 50 yıl öncesine gitmesine rağmen hücre içine girebilmesi için gereken teknoloji, ancak 2010'dan sonra geliştirilmeye başlandı ve ilk yaygın uygulaması da mRNA teknolojisi ile üretilen COVID-19 aşısı ile oldu.

2019 sonunda Çin'in Wuhan Kentinde ortaya çıkan ve kısa sürede dünyayı saran COVID-19 pandemisi ortaya çıkmasaydı büyük olasılıkla yine de dünyanın ilk paninfluenza aşısı yani tüm influenza suşlarına etkili ve her yıl tekrarlanması gerekmeyen bir aşı ile dünya bu teknolojiyi duyacaktı.

Nükleik asitler ve genetik üzerine yapılan çalışmalar o kadar önemli ki 1957'de Alexander Todd ile başlayan ve 2020'de Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna'ya giden süreçte 30 ayrı bilim insanı, bu alandaki araştırmaları ile Nobel Ödülü kazandı.

COVID-19 aşısının dünya çapında kazandığı başarı, bu teknolojiye yapılan yatırımları ve bu teknolojinin farklı alanlarda kullanılmasını hızlandırdı.

2021 yılına kadar FDA tarafından onaylanmış 17 yeni ilaç bunun somut kanıtı. Ayrıca değişik fazlarda çalışmaları süren 41 ilaç da yeni teknolojinin ne kadar gelişmekte olduğunu göstergesi.

Bu ilaçların hepsi aşı değil; bir bölümü kansere karşı etkili. Bunun yanı sıra, bu ilaçlar; lipid metabolizması bozukluklarından, hormonal bozukluklara ve diyabet tedavisine giden çok farklı yaygın



hastalıkların da tedavileri için yeni bir dönemi başlatıyor. Aşılar konusunda da sözünü ettiğim paninfluenza aşısı yanında sıtma ve tüberküloz aşıları için de araştırmalar hızla sürüyor.

Ancak gelişmeler sadece aşılar veya yeni tedaviler ile sınırlı değil. İnsan Genom Projesi sonrasında açılan bu yeni yolda, tıpla ilgili her şey değişmeye başladı. Artık hastalık tanılarında çok daha hassas yöntemler kullanabiliyoruz.

YENİLİKÇİ TANI YÖNTEMLERİ

Bunlardan en önemlisi kanser tanısında kullanılan moleküler yöntem. Kanserler modern çağın en korkutucu hastalığı olmaya devam ediyor ve bunun pek çok nedeni var. Tanıda geç kalınma ihtimali fazla ve bu da ölüm riskini artırıyor, tedavisi ise oldukça yıpratıcı. Bu iki faktör bir araya geldiğinde kanser tanısı koyulan kişilerin yaşadıkları travma çok fazla oluyor.

Hepimizin bildiği bir kural vardır: Erken tanı koyulan kanserler çok daha iyi tedavi edilir. Tanı koyarken de gerçekten çok dikkatli olmak gerekiyor. Somut bir örnek vereyim:

PSA yani Prostat Spesifik Antijen, bir kanser tarama testi olarak kullanıldığında, her yükselen değerin kanser şüphesi olarak algılanmasıyla prostat biyopsisi ile kanser hücresi aramaya başlamak artık geçmişte kalmalı.

Çünkü prostat biyopsisinde kanserli hücreye rastlamak kolay olmadığı gibi her yükselen PSA da kansere bağlı değil, cinsel ilişkiden fiziksel aktiviteye, yaşla prostatın büyümesine, enfeksiyonlara kadar giden çok sayıda sebep, kanser olmadan da PSA'yı yükseltebiliyor.

En sık görülen bir diğer kanser türü olan akciğer kanserinde de durum farklı değil. Burada kanser hücresi belli bir boyuta geldiğinde görüntülenebiliyor ve bu süreç içerisinde önemli bir zaman kaybı söz konusu oluyor.

Tıbbın yeni döneminde kanserleri önceden saptayabilecek yeni bir yöntem, geçtiğimiz aylarda onay aldı. Bu yöntemde plazmada parçalanmış kanserli hücrelere ait, dolaşımdaki DNA parçaları (ctDNA) tespit edilerek şimdiye kadar tarama testleri ile tespit edilemeyen 50'ye yakın kanser için ön tanı koyulabiliyor

ve kişi hangi kanser için ön tanı aldıysa o organa yoğunlaşarak klinik belirti öncesi tanı koyulabiliyor.

PEKİ HANGİ KANSERLER İÇİN CTDNA SAPTANABİLİYOR?

Şimdilik: Adrenal kortikal karsinom, ampulla vater karsinomu, anüs, karaciğer içi ve dışı, safra kanalları, mesane, kemik, meme, serviks, kolon ve rektum, özofagus ve özofagogastrik kavşak, safra kesesi, böbrek, gırtlak, lösemi, akciğer, lenfoma (Hodgkin ve Non-Hodgkin), melanom, mezotelyoma, burun boşluğu ve paranasal sinüsler, nazofarenks, apendiks nöröendokrin tümörleri, kolon ve rektumun nöröendokrin tümörleri, pankreasın nöröendokrin tümörleri, ağız boşluğu, yumurtalık, fallop tüpü pankreas, plazma hücre miyelom ve plazma hücre bozuklukları, prostat, ince bağırsak, karın ve göğüste yumuşak doku sarkomları, baş ve boynun yumuşak doku sarkomu, retroperitoneal yumuşak doku sarkomu, gövde ve ekstremitelerin yumuşak doku sarkomu gibi daha önce tanısı vermeden koyulamayan kanserlere, plazmada dolaşan DNA'ları tespit edilerek ön tanı koyulabiliyor.

Ön tanı dememin nedeni sadece DNA'yı tespit etmenin kanser tanısı koymaya yetmemesi. Bu şüphe ile, ilgili organ daha dikkatle izlenmeye başlanır ve gelişmeler gözlemlenir.

YENİLİKÇİ TEDAVİLER VE FARMAKOGENOMİ

Tedaviler de değişti. Artık hızla çoğalan tüm hücreleri yok eden; böylece hasta açısından sorun yaratan yan etkiler yerine çok daha etkili, tümöre özel immün sistem hücreleri kullanılarak yapılan tedaviler sayesinde, ilerlemiş tümörlerde bile çok olumlu sonuçlar alınabiliyor.

Yenilikçi tanı yöntemleri sadece kanserler ile sınırlı değil; yeni tanısıl belirteçler, uzun süredir kalp damar hastalıklarında kullanılmakta. Nitekim böbrek yetersizliğini, beyin hasarını tespit eden belirteçler var hatta kısa bir süre içinde depresyonu, kanda dolaşan proteomikler adı verilen küçük moleküller kullanarak yapılan testler ile tanımak mümkün olabilecek.

Depresyon tanısının erken koyulması kişinin hayatını daha mutlu geçirmesi için gereken tedavilerin başlaması için de önemli bir adım.

ENZİMLERİN ETKİSİ

Tedaviler kişiye özel hale getiriliyor. Farmakogenomi adı verilen dal, kişilerin ilaçlara verdikleri

yanıtları, ilaçların metabolize edilme hızını, yan etkilerini genetik olarak inceleyerek tedavilerin yan etkilerinin azaltılmasını ve etkilerinin artırılmasını sağlıyor.

Bilinen bir örnekle açıklayayım: Aynı şekilde pişirilmiş harika bir zeytinyağlı baklayı yiyen kişilerden birinde hiçbir şey olmazken diğerinde idrarında kan çıkması, şiddetli kas ağrıları, nefes darlığı ve halsizlik ortaya çıkabilir. Neden mi? Çok eskiden bu yana bilinen bir hastalık olan Favism yüzünden.

Favism, G6PD adı verilen bir enzimin eksikliği sonucunda, baklanın kan hücrelerimizi parçalaması ile ortaya çıkıyor.

Bu enzim gibi çok sayıda enzim de aldığımız ilaçları parçaladığından, enzimlerin az bulunması veya hiç bulunmaması, kullanılan ilaçların etkilerinin de kişiden kişiye değişmesi ile sonuçlanıyor.

Sadece genetik değişimler sonucunda enzim aktivitesi azalmıyor. Örneğin tarım zehirlerinde çok kullanılan sitokrom P450 enzimini bloke eden maddeler, gluten intoleransına benzer etkilere yol açtığı gibi aldığımız ilaçların etkilerinin de farklı olmasına yol açabiliyor.

Herkes tarafından bilinen bir başka etki greyturton kan sulandırıcılar ve tansiyon ilaçları ile gösterdiği etkileşim sonucunda ilaçların etkilerinin değişmesi.

Bu değişimler, etkilenen enzimin yaptığı işleve göre değişiyor. İlacın emilimi ve hedef organlara taşınması sırasında etki eden enzimler, ilacı metabolize ederek parçalayan enzimler veya ilacın hedefindeki reseptörleri etkileyen değişimler, farklı farklı sonuçlara yol açabiliyor.

Bilgimiz arttıkça tedavilerimiz hem daha az dozla hem daha etkili hem de yan etkilerinden arındırılmış olacak.

İLAÇ SEKTÖRÜNÜN GELECEĞİ VE PATENT SORUNLARI

Yenilikçi ilaçlar çağının başlamasında insülinin yerini anlatmıştım. İnsülin de diğer ilaçlar gibi önce doğal pankreastan elde edilirken ihtiyacın artması ve yeterli pankreas bulunamaması, endüstriyel üretim sırasında saflaştırma sorunları yaşanması sonucunda bilim insanlarıncı sentetik olarak üretilmişti.

İnsülin molekülünün patentini Dr. Banting, 1 dolara Toronto Üniversitesine satmış olsa da bugün kullanılan farklı konfigürasyonlardaki sentetik insülin fiyatları devletler ve kişiler üzerinde önemli mali yük getiriyor.

İlaç geliştirilmesinde özel laboratuvarlar, gittikçe daha fazla önem kazanıyor. Nitekim şu anda büyük ilaç fabrikalarının üretimlerinin %70'i özel laboratuvarlara ve küçük yatırımlara ait.

Kariyer planlaması yapacak gençlerin; çok hızlı gelişen biyoteknoloji, sentetik biyoloji ve ilaç sektöründe yer almayı düşünmeleri yerinde olur. İlaç geliştirmek için artık eczacı ya da hekim olmak gerekmiyor. Yazılım veya donanım mühendislerine, matematikçilere ve üç boyutlu modelleme yapanlara da ihtiyaç var.

Artık disiplinler arasındaki ayrımlar eskisi gibi kesin değil.

Bilim çatısı altında herkese yer var. Bilimden ayrılmayın.

Not: Bu satırları yazmakta çok güçlük çektiğimi belirtmek isterim. Maraş, Pazarlık merkezli gerçekleşen depremler ve sonrasında yaşananlar, yazmayı neredeyse imkânsız hale getirdi.

Bu itibarla bilimin, bilimden ayrılmamanın ne kadar önemli olduğunu tekrar hatırlarken; depremde hayatını kaybedenlere rahmet, yakınlarına ve tüm ulusumuza başsağlığı diliyorum.

