7. Bölüm

Eski Kalıplardan Modern Mucizelere: Antibiyotiklerin Keşfi

Yaklaşık 1000 m. yüksekliğindeki dağın eteklerinde yüzyıllardır yaşayan ve çalışan köylüler için buradaki güzellikler ve zengin, bitek toprağından sağlanan besin bolluğu ile cennetten farksız olmalı. İtalya'nın güneybatı sahilinde Napoli Körfezi' in üstünde yükselen dağın yamaçları bağlar, ekin tarlaları ve meyve bahçeleriyle doluydu. Zirveye doğru tırmanan meşe ve kayın ağaçları arasında geyikler ve yaban domuzları yaşıyordu. Süt ve peynir üretiminde yararlanılan keçiler için geniş otlaklar vardı. Bin yıldan fazladır buralarda hiçbir sorun çıkmadığından dağın batısında ve güneydoğusunda kurulu iki kentin, Pompeii ve Herculaneum yerlileri bu harikalar diyarının aslında için için yanan saatli bir bombanın, bir gün korkunç ve ölümcül biçimde patlayacak olan bir yanardağın tepesinde olduğundan habersizdi.

Milattan sonra 79 yılında 24 Ağustos sabahı Vezüv Dağı, ay içinde birkaç kez uyarıcı sarsıntılardan sonra birden müthiş bir şiddetle harekete geçerek metrelerce yüksekliğe "kapkara ve yoğun" zehirli gaz bulutu, kül ve lav püskürttü. Öğleden sonra kara bulutlar güneydoğuya Pompeii'ye doğru ilerlediler ve volkanik püskürtüleri yağdırmaya başladılar. Günün sonunda kent 3 metre kalınlığında küllerle örtülmüştü. Yerlilerin çoğu korkuyla başka ta-

raflara kaçışırken diğerleri korunmak için çatıların altına sığındı. Kalanlar, ertesi sabah saat 6 sularında tekrar eden patlamaların sebep olduğu yakıcı toz, lav ve gazların altında kaldı. Kentte yaşayan 20.000 kişiden 2.000 kadarı hayatını kaybetti.

O zamana kadar 16 kilometre ötede, Vezüv'ün öbür yanında bulunan Herculaneum kenti de yıkıma uğramıştı Saatler önce, sabah 1 sularında büyük bir patlama yoğun volkanik artıkların saatte 240 kilometre hızla batıdaki yamaçtan aşağıya akmasına neden olmuştu. Birkaç saniye içinde Herculaneum 30 metre kalınlığında cehennemi kül ve lavlar altında kaldı. Herculaneum'da yaşayan 5.000 kişi daha önce kaçmayı başarmıştı. Ancak 2000 yıl sonra. 1982'de, yakınlardaki eski bir plajda kazı yapan arkeologlar diğerleri kadar şanslı olmayan 250 kişinin iskeletini buldu. İskeletler plajda çeşitli konumlarda ve yakınlardaki kayıkhanelerin içindeydi ve ani ölümlerine yol açan 355 derece sıcaklıktaki lavların altında kalmaları nedeniyle neredeyse mükemmelen korunmuş durumdaydı.

İki incir ye ve sabah beni ara

Çağdaş arkeologlar Herculaneum kentinde 1980'lerde kazıya başladıkları için eski Romalıların ölümlerine kadarki yaşamları hakkında zengin bulgulara ulaşabildiler. Bu buluntular iyi korunmuş ahşap sandık ve dolaplardan zeytin yağı, erik reçeli, kuru fındık ve ceviz, keçi peyniri, lop yumurta, şarap, ekmek, kuru incir ve nar gibi yiyecek kalıntılarına kadar çok şeyi içeriyordu. Araştırmacılar çağdaş bilimsel aletlerle eski plajda bulunan iskeletleri inceleyerek bunların sağlıkları ve kafataslarında bit ısırıklarından oluşan yaralar, kaburgalarda ev içinde sürekli duman solumanın yarattığı hasarlar, Romalıların kullandıkları pabuç ve sandalların ayaklarda bıraktığı izler de dahil geçirdikleri hastalıklar konusunda da bilgi edinebildiler.

Ama *asıl* şaşırtıcı olan bilim adamlarının *bulamadıkları* idi: Salgın hastalık belirtisi.

2007 yılında *International Journal of Osteoarcheology*'de yayınlanan bir makaleye göre 250 Herculaneum iskeletinden 162'si incelenmiş ve yal-

nızca *bir* tanesinde salgın hastalık belirtisine rastlanmıştı. Bu "gerçek bir bilmece" idi; çünkü tarihteki toplumlarda dönemin kötü sağlık koşulları yüzünden salgın hastalıklar genelde daha *sık* görülüyordu.

Herculaneum'da eskiden yaşamış olanlarda neden bu kadar az salgın olmuştu? Köylülerin yedikleri daha yakından incelendiğinde önemli bir ipucu bulundu: Özellikle iki çeşit yiyeceğin, kuru nar ve kuru incirin, mikroskop altında incelenmesi sonucu bu meyvelerde *Streptomyces* bakterisi bulunduğu anlaşıldı. *Streptomyces'ler* büyük ve yaygın bir bakteri grubu olup genellikle zararsızdırlar ve birçok yönden de dikkate değerdirler. Öncelikle, toprakta bol miktarlarda bulunurlar ve salgıladıkları çeşitli maddelerle buradaki bitki ve hayvanların çürümesini sağlayarak çevre koşullarında önemli bir rol oynarlar. Ayrıca bugün *Streptomyces*'lerden olağanüstü çeşitlilikte ilaç türleri üretilebildiği, özellikle insan ve hayvanların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin *üçte ikisinin* bunlardan elde edildiği biliniyor. Bunlardan biri olan tetrasiklin günümüzde zatürre, akne, idrar yolları hastalıkları ve mide ülserine neden olan *Helicobacter pylori* gibi çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılıyor.

Gerçekten de bilim adamları Herculaneum yerlilerinin kemiklerini incelediklerinde bunlarda tetrasiklin antibiyotiği bulunduğuna dair kesin kanıtlar elde ettiler. Acaba köylüler *Streptomyces* bulaşmış meyveleri yiyerek mi tetrasiklin alıyorlardı? Aslına bakılırsa araştırmacılar bakterilerin narlara ve incirlere bulaşmasının "kaçınılmaz olduğunu", bunun muhtemelen Romalıların yiyeceklerini saklama usullerinden kaynaklandığını; örneğin meyveleri samanlara gömerek kuruttuklarını gözlemlediler. Bu, sırlardan birinin çözülmesine yaradı. *Streptomyces* bulaşmış nar ve incileri yiyen yerliler fark etmeden tetrasiklin alıyor ve böylece kendilerini salgınlardan korumuş oluyorlardı, ama bu hemen başka bir soruya yol açıyor: Bu tedavi usulünün ne kadarı "rastlantısal" idi?

Tarihsel kayıtlara göre, aynı dönemde Roma İmparatorluğu'nun başka kesimlerinde eski doktorlar salgınların tedavisinde, incir ve nar dahil çeşitli yiyecekler öneriyorlardı. Örneğin M.S. birinci yüzyılda doktor Aulous Cornelius Celsus bademcik, ağız yaraları ve benzeri enfeksiyon-

ların tedavisinde nar kullanırken başka Romalı doktorlar zatürre, diş eti iltihabı, bademcik ve deri enfeksiyonlarının tedavisinde incirden yararlanıyordu. Her ne kadar eski Herculaneum doktorlarının enfeksiyonlar için yazdıkları "reçetelerde" bilerek bakteri dolu yiyecekleri önerdiklerine dair kesin kanıt yoksa da, akla şu soru geliyor: Bu bulgular "ilk" antibiyotiği gerçekten kimin keşfettiği konusuna ışık tutabilir mi?

***

Tıp tarihçileri endişe etmesinler: Ne kuruyemişler, ne eski Romalılar, ne de *Streptomjyces*'ler 2000 yıl sonra ilk antibiyotik olan penisilini keşfederek 1945'te Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü kazan üç kişinin hakkını yiyemez. Bu ödül gerçekten hak edilmiştir, zira penisilin ilk kez 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilip daha sonra Howard Florey ve Ernst Chain tarafından daha yaygın ve etkin biçimde kullanılmak üzere geliştirildiğinde olağanüstü etkili oldu: Genelde ölümcül enfeksiyonların kolayca tedavi edilmesini ve milyonlarca hayatın kurtarılmasını sağladı. Normal hücrelere zarar vermeden bakterileri etkisizleştiren ya da ölüdren ilaçların genel adı olan antibiyotikler yirminci yüzyılın "mucize ilacı" ve tip tarihindeki yeni buluşların en önemlisi oldu.

Ama antibiyotiklerin öyküsü de kaderin cilvelerinden ve çekişmelerden nasibini almıştır. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında bakterilerin tehlikeli hastalıklara yol açması bilim adamlarını bu hastalıklarla savaşacak antibiyotikler aramaya yönlendirdi. Bugün, başarımızın kurbanı olarak antibiyotiklerin *aşırı kullanımı,* bilim adamlarını *aynı* hastalıklar için yeni antibiyotikler peşine düşmeye zorlamakta.

Sahne hazırlanıyor: Eski üfürükçülerden mikroplar arası savaşlara

Çoğu kişi için Alexander Fleming'in penisilini keşfi, hoş olmayan bir küf görüntüsüdür: ıslak bir duş perdesinde, eski bir halıda ya da bir somun ekmek üzerinde koyu yeşil lekeler halinde beliren mikroskobik

bir mantar. Her ne kadar penisilin dahil birçok antibiyotiğin küflerden oluştuğu doğru ise de Fleming kendi özel küfünü bir ekmek kutusunda ya da rutubetli bir banyoda değil, laboratuvarındaki cam bir kültür plağı üzerinde keşfetti. Gene de, tarih boyunca tüm uygarlıklarda var olan üfürükçülerin ve doktorların bu havlı mantarın sağaltıcı gücünü biliyor olmaları düşünülürse, ilk bilinen antibiyotiğin küf tarafından üretildiğini kabullenmek doğrudur

Küfün sağaltıcı gücüne ilk değinimler Mısır'lı üfürükçü Imhotep'e ait olduğu sanılan ve M.Ö. 30. yüzyıla tarihlenen bir papirüste yer almaktadır. Bu eski belgede sağaltıcılara açık yaraları tedavi ederlerken buraya taze et, bal, yağ ve "küflü ekmek" uygulamaları önerilir. Daha sonraki tarihi kayıtlar Orta Asya'da ruhbanların yüzeysel yaraların üzerine küflenmiş ve "çiğnenmiş arpa ve elma" koyulduğunu; Kanada'nın belirli yörelerinde ise bir zamanlar solunum enfeksiyonlarında bir kaşık küflü reçel yedirildiğini yazar. Yakın zamanlarda, 1940'larda bir doktor, Avrupa'nın bazı kesimlerinde çiftçilerin bir zamanlar aile bireylerinden birinin yara veya çürüğüne uygulamak üzere el altında küflü ekmek bulundurduğuna işaret ediyor. Doktor, "Ekmeğin dış tarafından bir dilim kesiliyor, ıslatılıp lapa haline getiriliyor ve yaranın üzerine sarılıyor. Böylece o yara mikrop kapmıyor." diye yazmış.

Ama tüm bu hikâyelere karşın, halk tababetinde tedavi olarak kullanılan küfün çağdaş antibiyotiğin keşfinde hiçbir rolü olmamıştır. Aslında ancak 1800'lerin sonunda bilim adamları bakterinin ve "mikrop teorisi"nin keşfinden sonra hastalıkların bir mikrobu öbürüne karşı kullanarak tedavi edilmesinin mümkün olup olmadığını düşünmeye başladılar.

Bu konudaki ilk raporlardan biri, ameliyat enfeksiyonlarını önlemek için mikrop kırıcılar kullanan doktor John Lister tarafından kaleme alınmıştır. 1871'de Lister *Penicillium glaucum* denilen, daha sonra keşfedilen penisilinle ilgisi bulunan, ama aynı olmayan bir küf türü üzerinde deneyler yaparken garip bir keşifte bulundu. Normalde mikroskop camı üzerinde her yöne doğru hızla hareket eden bakteriler, küfün içindeyken yalnızca "yavaşlamakla" kalmıyor, "çoğu tamamen hareketsiz duruyordu".

Lister buna o kadar şaştı ki kardeşine yazdığı bir mektupta bu küfün insanlarda da aynı etkiyi gösterip göstermediğini araştırabileceğinden söz etti. Lister, "Bir fırsat bulursam..." diye yazıyordu, "*Penicilliun glaucum* uygulayacak ve insan dokularında organizmaların büyümesinin engellenip engellenemeyeceğini göreceğim." Ama antibiyotikleri ilk keşfeden kişi olmaya bu kadar yakınlaşmasına karşın, Lister'in araştırmaları daha fazla ilerleme kaydetmedi.

Birkaç yıl sonra, 1872'te İngiliz doktor William Roberts *Royal Society Note"*da benzer gözlemleri dile getiriyor, aynı küf içinde bakteri üretmekte zorluk çektiğini belirtiyordu. Robert şöyle yazıyordu: "Görünüşe göre bu mantar bakterinin büyümesini engelliyor." İki yıl sonra doktor John Tyndall *Penicillium* ile bakteri arasındaki zıt ilişkiyi çok daha renkli biçimde anlatıyordu. "Bakteri ile *Penicillium* arasındaki olağanüstü savaş ve yengiyi gözlemledim." Ama Tyndall ünlenme fırsatını kaçırdı, çünkü *Penicillium*'un birtakım maddeler üreterek mi bakterilere saldırdığını incelemek yerine küfün bakterinin boğulmasına yol açtığı gibi yanlış bir kanıya kapıldı.

Kısa sürede başka bilim adamları da benzer gözlemlerde bulunmaya başladılar: Onları hayrete düşüren, mikropların minik, sessiz dünyasının aslında acımasız bir savaş alanı olması ve burada sadece küflerle bakteriler arasında değil, değişik bakteri türleri arasında da bir kavganın sürmesiydi. 1899'da Fransız bilim adamı Paul Vuillemin bu savaşlardan büyük çapta etkilenerek ilerideki yeni buluşun göstergesi olacak yeni bir terim üretti: *antibiosis* ("yaşama karşı").

Bu ilk ve ilginç ipuçlarına karşın neden Fleming ancak *otuz yıl* sonra, 1928'de, ilk antibiyotiği keşfedebildi? Tarihçiler bilim adamlarının hastalıklara karşı kullanılacak ilaçların peşinden koşmalarını engelleyen çeşitli etkenler ileri sürmekteler. Öncelikle, 1800'lerin sonunda ve 1900'lerin başında doktorlar tıp alanındaki antiseptik (*yüzeydeki* bakterileri öldüren ama dahilden alınamayan kimyasal maddeler) ve aşılar gibi başka yeni buluşlarla haşır neşirdiler. Ayrıca on dokuzuncu yüzyılda bilim adamlarının mantar hakkındaki bilgileri o kadar güvenilir değildi.

Aslında bakteriyle savaşan mantarlarla ilgili ilk araştırmalarda deneyleri yapanlar *Penicillium* küfünün herhangi bir türünden ya da herhangi bir yeşil mantardan söz ediyor olabilirlerdi.

Sonunda, antibiyotiklerin keşfine yol açan *Penicillium* küfü banyonuzun duvarında oluşan herhangi bir mantar değildi. Bu belirgin ve ender görülen bir türdü ve- açlık söylemek gerekirse - Fleming'in bunu keşfetmesi bir mucize sayılabilirdi.

1. Dönüm Noktası

"Amma da garip": Penisilinin tuhaf ve rastlantısal keşfi

Her ne kadar çoğumuz düşünmek dahi istemesek bile, etrafımız sayısız bakterilerle sarılı olduğu gibi her gün kapılarımızdan ve pencerelerimizden içeri sızan göze görünmez küf sporları da üzerine konacak ve çoğalacak nemli yer peşindedirler. Alexander Fleming 1928 yazında uzun bir tatilden dönüp de laboratuvarındaki tezgahın bir köşesinde unuttuğu kültür lamının üstünde büyüyen yeşil bir nesne fark ettiğinde aklından bu düşünceler geçti. Fleming Londra'daki St. Mary's Hastanesi'nin Aşı Bölümünde doktor ve bakteriyolog olarak çalışıyordu ve yapmakta olduğu bir araştırma ile ilgili olarak kültür lamına stafilokok bakterisi yerleştirmişti. Tatil dönüşü Fleming kültür lamını aldı, lameli açtı ve bir meslektaşına göstermek üzere iken lama bakarak: "Amma da garip." dedi.

Fleming'i şaşırtan lamın üzerinin düzinelerle stafilokok bakterisiyle dolu olması değildi; bu zaten deneyinin bir parçasıydı ne de lamın bir yüzünün kocaman bir küf tabakasıyla kaplı olmasına şaşırmıştı. Önünde sonunda iki haftadır buradan uzaktı ve zaten lamı da çöpe atmak niyetindeydi. Onun dikkatini çeken, *göremediği* bir şeydi. Bakteri kolonileri lamın hemen her tarafını kaplamıştı, ama bir noktada rap diye durmuş ve kesinlikle hoşlanmadıkları bir nesnenin etrafında yarı saydam bir daire çizmişlerdi. Bu nesne bir küf tabakasıydı. Dahası, küfe en yakın yerdeki bakterilerin çözülmeye başladıkları da ortadaydı; sanki küf milyonlarca bakteriyi öldürecek güçte bir şey üretiyordu.

Neyse ki birkaç yıl önce vücuttaki dokuların ürettiği, bakterinin doğal düşmanı olan lisozim'i keşfetmiş bulunan Fleming gördüğünün önemli bir keşif olduğunu fark etti. Daha sonra yazdığı gibi, "Bu olağanüstü ve beklenmedik bir görüntüydü ve incelenmesi gerekiyordu." Bundan sonraki birkaç ay boyunca Fleming de bunu yaptı; küf kültürleri geliştirdi ve bunların ürettiği esrarengiz sarı nesnenin diğer bakteri türlerini nasıl etkilediğini inceledi. Kısa sürede bu küfün *Penicillium*'un belirli bir türü olduğunu ve ürettiği maddenin yalnız stafilokokları değil daha birçok bakterileri de engellediğini, hatta öldürdüğünü gördü. Birkaç ay sonra, 1929'da bu nesneye "penisilin" adını verdi ve bunun özelliklerini anlatan ilk yazısını yayınladı.

Penisilini bu kadar özel yapan neydi? Öncelikle, birkaç ay önce keşfettiği lisozim'den farklı olarak penisilin stafilokok, streptokok, pnömokok, meningokok, gonokok ve difteri gibi insanlarda önemli hastalıklara sebep olan bakterileri engelliyor ya da öldürüyordu. Dahası penisilin çok güçlüydü. En ilkel biçiminde, 800'de 1 oranında sulandırıldığı zaman bile 3 stafilokok bakterisini durdurabiliyordu. Aynı zamanda penisilin enfeksiyona direnen akyuvar hücreleri dahil bedendeki hiçbir hücreyi *zehirlemiyordu.*

Öte yandan, penisilinin antibiyotik özellikleri bir yana,belki de en şaşılması gereken Fleming'in onu keşfedebilmesi olmuştur. Çünkü Fleming'in uzun süre düşündüğünün aksine, penisilinin üreten küf bir yaz günü laboratuvarın açık kalmış bir penceresinden içeri girerek onun lamı zerine konan herhangi bir küf sporu değildi. Daha sonra kanıtlandığı gibi, *o* küf sporunun gelişi, Fleming'in o sırada tatilde oluşu ve hatta yerel hava koşulları her bir arada bir dizi garip rastlantıya yol açtı.

Gezgin bir küfün garip gizleri

Esrarın ilk gün ışığına çıkması, yıllar sonra, 1920'lerin sonlarında Fleming'in bölümünde çalışmış olan bir bilim adamının, laboratuvarın pencerelerinin *genellikle* kapalı tutulduğunu, bunun bir nedeninin çoğunlukla pencereye kenarına konulan lamların yoldan geçenlerin başına düşmesini engellemek olduğunu anımsaması sonucudur.

Küf sporları dışarıdan içeriye sızmadıysa *nereden* gelmişlerdi?

Anlaşıldığına göre, Fleming'in laboratuvarı, C.J. La Touche isimli bilim adamının laboratuvarının bir üst katındaydı. La Touche bir mikolog, mantar uzmanı idi ve karmakarışık laboratuvarında o sırada *Penicillium*'un sekiz türü bulunmaktaydı. Daha sonra bunlardan birinin Fleming'in küfrünün aynı olduğu saptandı. Oysa Fleming'in tüm pencereleri kapalı olduğuna göre La Touche'un sporları nasıl bir yukarı kata çıkıp Fleming'in lamının içine girmişlerdi? Bu bir başka beklenmedik şans eseriydi. Fleming'in ve La Touche'un laboratuvarları arasında kapıları hemen her zaman açık duran bir merdiven vardı. Bu nedenle La Touche'un laboratuvarındaki sporlar bu merdivenden çıkıp Fleming'in lamına ulaşmış olacaklardı. Yalnız o kadar da değil, sporların geliş tam Fleming'in ya lamlara stafilokok bakterileri yerleştirmek ya da bunları mikroskop altında incelemek maksadıyla lamelleri açtığı ana denk gelmiş olmalıydı.

Ama Fleming'in keşfindeki gariplikler bununla da kalmıyor. Başlangıçta başka bilim adamları Fleming'in deneyini tekrar edemediler, nedense ellerindeki penisilin örnekleri stafilokok bakterileri üzerinde *hiçbir* etki yapmıyordu. Daha sonra bilim adamları penisilinin sadece hâlâ *gelişmekte* olan bakterileri durdurabildiğini fark edince bu esrar aydınlanmış oldu.Başka bir deyişle, bakteriler tümüyle geliştiği zaman penisilin etkili olamıyordu; aynı durum beden içinde de geçerlidir. Kan ya da başka dokular içindeki penisilin sadece gelişmekte olan bakterilere karşı etkili olur. Burada bir başka soru karşımıza çıkıyor: Fleming'in rastlantısal küf sporları nasıl olup da gelişmekte olan stafilokok bakterilerini öldürmek için gerekli süre içinde çoğalıp penisilin üretmeyi başardılar?

1970'te Londra Üniversitesi'nde bakteriyoloji profesörü olan Ronald Hare bir başka olağanüstü, ama akla yakın açıklamada bulundu. Fleming'in tatil dönemine rastlayan hava koşullarını inceleyen Hare, küf sporlarının Temmuz sonlarında, havanın sporların çoğalıp penisilin üretmesine olanak sağlayacak kadar serinlediği dönemde Fleming'in kültürüne ulaşmış olabileceğini ileri sürdü. Daha sonra, hava raporları, küfün yeterince olgunlaşıp

penisilin üreterek yakınlarda halen büyümekte olan bakterileri öldürecek hale geldiğinde havanın stafilokok kolonilerinin gelişmesi için yeterli derece ısındığını ortaya koydu. Hava koşulları farklı olsaydı küf penisilini ürettiğinde çok geç kalınmış olacak, bakteriler gelişimlerini tamamladıkları için antibiyotik sonuçları alınamayacaktı. Bu durumda Fleming de tatil dönüşü lamında "garip" bir şey göremeyecekti.

Son olarak, Fleming'in kültürüne konan sporlar penisilin üreten değil de, başka bir türden olamaz mıydı? Her ne kadar sporlar yakınlardaki bir mantar uzmanının laboratuvarından gelmiş ise de bir de şunu göz önünde bulunduralım: 1940'larda bilim adamları Fleming'in küfü gibi penisilin üretecek başka küfler bulmak amacıyla geniş çapta araştırmalar yaptılar. Denedikleri yaklaşık *1000* küften yalnızca üçü, Fleming'inki ve iki tür daha yüksek kalitede penisilin üretebildi.

***

1928'de Alexander Fleming'in penisilini keşfi antibiyotik devriminin başlangıç noktası olarak kabul edilir; ama bunu izleyen on yıl içinde buna gösterilen ilgiden bunu kestirmek zordur. Her ne kadar 1928'da yayınladığı eserini kimi bilim adamları okuyup ilgilendiler ve bazı doktorlar birkaç hastası üzerinde deneme yaptıysa da penisilin kısa sürede unutuldu. Fleming'in daha sonra açıkladığı gibi, kendisi de çeşitli engellere takıldı. Öncelikle penisilin değişkendi ve birkaç gün içinde etkinliğini yitirebiliyordu. İkinci olarak Fleming'in onu daha güçlü konuma getirmek için gerekli kimya bilgisi yoktu. Son olarak da, Fleming'in hastanedeki deneyleri, hastaların bir küften elde edilen sarı bir madde ile tedavi edilme fikri karşısında dehşete kapılan meslektaşları tarafından engellenmiş olabilir. Bu yüzden Fleming kısa süre sonra penisilini bir yana bıraktı ve dikkatini başka çalışmalara yöneltti.

Her ne kadar penisilinin "yeniden keşfi" için bir on yıl daha geçmesi gerektiyse de bu arada iki dönüm noktası gerçekleşti. Bunlardan biri penisilinle "tedavinin" bugün ismi bile bilinmeyen bir doktor tarafından kanıtlanmasıdır.

2. Dönüm Noktası

Kimsenin işi değil: İlk başarılı (ama unutulmuş) tedaviler

Dr. Cecil George Paine, Fleming'in bir söyleşisinden ve penisilin hakkında 1929'da yazdıklarından etkilendiğinde St. Mary's Hastanesinde öğrenciydi. Birkaç yıl sonra, hastanede patolog olarak çalışırken Paine bu deneyi kendisi yapmaya karar verdi. 1931 yılında Fleming'e yazıp ondan *Penicillium* küfünün kültürünü istedi. Fleming onun isteğini yerine getirince de kendi ham penisilin örneklerini üretti. Şimdi yalnızca kendi hastalarına gereksinimi vardı. Paine daha sonra şöyle yazıyor: "Bir gözcü ile ahbaplığım vardı, bu yüzden ona bunun etkilerini denemek isteyip istemediğini sordum."

"Gözcü" Kraliyet Hastanesi'ndeki göz cerrahının asistanıydı ve anlaşılan güvenilir biriydi. Paine'in doğum kanalı içindeki bakterilerin yol açtığı bir göz hastalığı bulunan dört yeni doğmuş bebeğe penisilin uygulamasına izin verdi. Kayıtlara göre, üç aylık bir bebeğin "gözlerinde akıntı" vardı ve altı günlük bir kız çocuğunun gözleri "cerahat doluydu". Paine bunlara penisilin verdi ve daha sonra anımsadığına göre: "Bu tam bir başarı ile sonuçlandı!". Bebeklerden üçü iki üç gün içinde bayağı iyileşti. Dahası, Paine daha sonra çizilmiş gözü iltihaplanan bir maden işçisine de penisilin verdi ve "İltihap hızla temizlendi."

Nedense, tüm bu ilk tarihi tedavilere karşın Paine bir başka hastaneye gönderilip mesleğinde başka ilgi alanlarına yönelince penisilini bir yana bıraktı. Bulgularını hiçbir zaman yayınlamadı ve çalışmaları çok sonra dikkat çekti. Bir keresinde kendisine penisilinin tarihçesindeki yerinin ne olduğu sorulduğunda Paine üzüntüyle, "Hiçbir yer." diye cevap verdi. "Gerçek burnunun ucundayken onu göremeyen sersemin biridir...Şansım yaver gitseydi penisilin dünyaya biraz daha erken gelmiş olurdu."

Oysa, Paine bulgularını 1930'ların başında yayınlamış olsaydı bile, acaba dünya bir "antibiyotik" ilaç için hazır mıydı? Tarihçilerin çoğu bunun aksini düşünüyor, çünkü bu çok yeni bir yaklaşımdı. Bir ilaç nasıl olur da hastanın *kendi* hücrelerine zarar vermeden hastalığa sebep olan bakteriyi yok edebilirdi? Tıp dünyası kesinlikle buna hazır değildi ve

1935'teki dönüm noktası gerçekleşmeseydi, daha yıllar boyu hazır olmayacaktı.

3. Dönüm Noktası

Prontosil: Unutulmuş bir ilaç dünyayı değiştiren bir dönüm noktasına esin kaynağı oluyor

1930 başlarında penisilin rafa kaldırılıp unutulduğunda bilim adamları hastalıkları yenebilmek umuduyla çok daha acayip maddeler üzerinde araştırma yapmaktaydılar. Aslına bakılırsa bunların bir kısmına bir insanın damarlarında değil, bir fabrikadaki demir borular içinde akıyor olması daha akla yakındı; ama gerçekte, bir hastalığın tedavisi için kimyasalların kullanımı, düşüncesi 1885'te hücre reseptörleri konusundaki teorisi ile bağışıklık sistemine ve aşıların işlevine ışık tutan Paul Ehrlich'in bu konudaki bilgilerinin yardımıyla 1910'da arsenik kökenli Salvarsan ilacını geliştirmek için sınai boyalardan yararlanması ile kanıtlanmıştı. Salvarsan büyük başarı kazandı: İlk kez frenginin tedavisinde çok etkili olunca *dünyanın* en fazla kullanılan ilacı haline geldi.

Öte yandan Salvarsan'dan sonra ve 1930'ların başlarına kadar bilim adamları enfeksiyonların tedavisinde kimyasal maddeleri kullanmakta fazla şanslı olmadılar. Bu alanda kötü fikirlerin bir örneği streptokoktan kaynaklanan enfeksiyonlarda merkürokrom kullanılmasıdır. Bugün bu kırmızı sıvı cilt yaralarında ve yüzeysel sıyrıklarda haricen kullanılmaktadır, ama 1920'lerde kimileri merkürokromun *damardan verilmesiyle* enfeksiyonların tedavi edilebileceği kanısındaydı. Neyse ki bu düşünceye katılan fazla olmadı: 1920'de bir grup araştırmacı kendilerine merkürokrom iğnesi yapılan hastaların bunun antibiyotik özelliklerinden değil, hastanın bedeninin "olağanüstü direniş gücü" ve "şiddetli ishaller" sayesinde iyileştiklerini ileri sürdüler.

1930'lardaki sınai, kimyasal ya da başka alanlarda *herhangi* bir antibiyotik bulma çabası anlaşılabilir. O dönemde, antibiyotiklerin keşfinden önce, gırtlak iltihabı, kızıl, bademcik, çeşitli deri enfeksiyonları ve loğusa humması gibi streptokokların yol açtığı sıradan hastalıklar kısa

sürede ölümcül olabiliyordu. Yayılan ve önüne geçilemez hastalıklarla ilgili korku Mary Wollstonecraft'ın 1797'de hemen doğum sonrası acılar içinde kıvranarak ölmesini akla getiriyor (3. Bölüm). Oysa her ne kadar Semmelweis'in 1840'lardaki çalışmaları zaman içinde loğusa humması vakalarında azalmayı sağladıysa da, streptokokların yol açtığı hastalıklar sık sık görülüyor ve özellikle kandan bulaşırsa tehlikeli olabiliyordu.

İşte bu yaklaşımla 1927'de Alman bilim adamı Gerhard Domagk, I. G. Farbenindustrie laboratuvarında streptokoklardan kaynaklanan hastalıklara karşı kullanılabilecek sınai bileşimler bulmak amacıyla araştırmalara başladı. Nihayet 20 Aralık 1932'de, boya sanayinde kullanılan birçok maddeyle deneyler yaptıktan sonra, Domagk ve meslektaşları sülfamit olarak bilinen bir grup bileşime rastladılar. Her zaman yaptıkları gibi bir grup fareye streptokok bakterisi aşıladılar ve 90 dakika sonra bunların yarısına sülfamit bileşimi verdiler. Dört gün sonra, 24 Aralık'ta olağanüstü bir durumla karşılaştılar. Tedavi görmeyen farelerin tümü streptokok bakterisi yüzünden ölmüşlerdi ama sulfamit verilenlerin hepsi hâlâ hayattaydı.

Daha sonra Prontosil adı verilen bu mucizevi ilaç kısa sürede dünyaca tanındı. Bilim adamlarının kısa sürede keşfettikleri gibi, daha önce denedikleri ilaçların aksine, Prontosil yalnızca streptokokların yol açtığı hastalıkları değil, bel soğukluğu, menenjit ve bazı stafilokoklardan kaynaklanan hastalıkların tedavisinde de ağızdan alınarak kullanılabiliyordu. Ardından, Prontosil kadar etkili olmasa da, genelde "sulfa ilaçları" denilen başka sulfonamitler bulundu ve 1939'da Domagk Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü aldı.

Domagk'a başarılı çalışmalarından ötürü Nobel Ödülü verilirken yapılan konuşmalara bakıldığında garip bir kopukluğu fark etmemek elden gelmiyor. Evet, Domagk'ın "her yıl Prontosil ve türevleri ile binlerce insan yaşamını kurtarması" övülüyordu, ama konuşmacı gelecekteki bir başka ve çok daha önemli bir dönüm noktasına işaret eder gibiydi. Özellikle "tıpta devrim yaratacak olan bir keşiften" ve "salgın hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır" sözleri.

Her ne kadar Domagk'ın dönüm noktası kısa sürede penisilinin gölgesinde kalacak idiyse de Prontosil artık tıp dünyasında yeni bir düşünce tarzının yolunu açmıştı: Bakteriyel hastalıkları bedene *zarar vermeden* önleyecek ilaçlar yaratmak mümkündü. Aslında Domagk'ın keşfi daha sonra bilim adamlarının on yıl önce bir kenara atılmış bir ilaca yeniden eğilmelerini sağlamıştı. Alexander Fleming'in bizzat dediği gibi, "Domagk olmadan sulfamit, sulfamit olmadan penisilin, penisilin olmadan da antibiyotikler bulunamazdı."

4. Dönüm Noktası

Lazımlıktan sınai fıçılara: Nihayet devrim gerçekleşiyor

1930'ların sonlarında İngiltere'deki Oxford Üniversitesinde iki araştırmacı Fleming'in antibiyotik keşfinin özelliklerini incelemeye başladı. Söz konusu olan penisilin değil, Flerming'in bu keşfinden yıllar önce gözyaşında ve bedenin diğer sıvılarında bulduğu lizozim idi. Alman biyokimyacı Ernst Chain ve Avustralya'lı patolog Howard Florey lizozimin bakterilerin hücre duvarlarını yok etmekteki becerisinden çok etkilendiler ve 1939'a gelindiğinde çalışmalarını tamamlayıp yeni alanlara yöneldiler. Ne var ki nihai raporlarını yazmadan önce Chain bu konuda mevcut literatüre tekrar bir göz atmak istedi ve bu arada Fleming'in 1929'da kaleme aldığı bir yazıya rastladı. Onun penisilin hakkında yazdıkları Chain'in ilgisini çekti ve bunun nedeni mucizevi antibiyotik ilaçlarla ilgili düş kurması değil, bu ilacın bakteri hücrelerinin duvarlarını yıkmaktaki olağanüstü yeteneğiydi.

Chain Florey'e penisiline daha yakından bakmalarını önerdi, ama bunu yapmak o kadar kolay değildi: Fleming deneylerden vazgeçeli yıllar olmuştu, o küfün bir örneğini *nasıl* bulacaklardı? Her ne kadar Fleming'in orijinal küfü artık yoksa da Florey ve Chain onun bir yavrusunu uzun süre aramak zorunda kalmadılar. Rastlantıya bakın ki, okuldaki bir başka öğretim üyesi daha önce Fleming'den bir örnek almıştı

ve o zamandan beri bunu çoğaltmaktaydı. Chain daha sonra, "Bu kadar şanslı olmama şaşırdım" diye anımsayacaktı.

"Burada, aynı çatı altında, hem de burnumuzun dibinde."

Chain küfü incelemeye başladı ve 1940'ın başında biyokimya dalındaki derin bilgisi sayesinde Fleming'in yapamadığını başardı. Küçük bir miktar *konsantre* penisilin üretti. 800'e bir oranındaki sıvıda bakterileri engelleyen Fleming'in "ham" penisiliniyle kıyaslandığında Chain'in konsantresi *1.000 kez daha güçlüydü* ve bakterileri *milyonda* bir oranındaki sıvıda engelleyebiliyordu. Gene de bedene hiçbir zarar vermiyordu.

Prontosil'in başarısından cesaret alarak ve hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçlar bulma umuduyla Chain ve Fllorey hemen araştırma hedeflerinde değişiklik yaptılar. Artık penisilin onların bakterilerin hücre duvarlarını incelemelerinde soyut bir garabet değil, insan hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek güçlü bir *antibiyotik* idi. Chain ve Florey bu yeni güçlü penisilini hayvanlar üzerinde denemeyi tasarlarken gittikçe daha fazla heyecanlanıyorlardı. 25 Mayıs 1940'ta sekiz fareye ölümcül dozda strekptokok aşılandı; bundan sonra bunların dördüne penisilin verildi. Araştırmacılar o kadar heyecanlıydılar ki bütün gece uyuyamadılar ve sabah 3:45'te sonucu aldılar: İlaç verilmeyen farelerin hepsi ölmüştü, ama penisilin verdikleri fareler hâlâ hayattaydılar.

Ne var ki araştırmacılar bir kez daha bir engelle karşılaştılar: Dört fareye verilecek küçük miktardaki penisilini üretmek için Chain uzun bir zaman ve büyük bir çaba harcamıştı; insanlara yetecek dozda üretimi nasıl yapabileceklerdi? Hastane ortamında birkaç hasta üzerinde denemeyi hedefleyen meslektaşları Norman Heatley kısa sürede yaratıcı bir çözüm buldu. Yüzlerce lazımlık temin etti, bunların içinde küfü çoğalttı ve sonra bunları bir kütüphanenin yanına asıp küflü sıvıyı eski paraşütlerden edindiği ipekten geçirerek süzdü. Bundan sonra Chain geliştirdiği bir metotla kimyasal olarak penisilini ayrıştırdı. 1941 yılı başında stafilokok ya da streptokokların yol açtığı ağır hastalıklardan yatan altı hastaya verebilecekleri miktarda penisiline sahip olmuşlardı. Araştırmacılar peni-

silini beş hastaya damardan, bir çocuğa da ağızdan verdiler. Hastalardan biri daha sonra öldüyse de diğer beşi olağanüstü bir şekilde iyileşti.

Öte yandan, araştırmacıların heyecanı aşılamaz görünen bir başka engelle gölgelendi: Tüm dünyadaki hastalar şöyle dursun, daha geniş çapta bir deneme için gerekli miktarı nasıl üretebileceklerdi? O sırada, 1941 ortalarında, penisilinle ilk denemeler hakkındaki söylentiler hızla yayılmaktaydı. Söz konusu olan yeni bir antibiyotiğin keşfi değildi, önemli olan penisilinin Prontosil ve diğer sulfamitlere oranla çok daha ümit verici olmasıydı. 1941'de *Lancet*'in belirttiği gibi, penisilinin Prontosilden çok daha büyük bir "avantajı" vardı, çünkü çok daha çeşitli patojenik bakteriye karşı direnmesinin yanı sıra cerahat, kan ya da başka mikroplardan da etkilenmiyordu; bu ise mikrop kapmış yaraların tedavisi için *biçilmiş kaftandı.*

Gene de üretim için lazımlıklara ve eski paraşütlere gereksinim duyulduğundan Florey ve Chain daha büyük miktarlarda penisilin üretmek için bir başka yol bulmak zorundaydılar. Ne yazık ki İngiltere'nin 2. Dünya Savaşı'na girmesiyle kaynakları kısıtlanan İngiliz ilaç firmaları yardımcı olamamaktaydı. Bu yüzden 1941 Temmuz ayında Florey ve Heatley Amerikan hükümeti ve iş adamlarından destek sağlamak amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'ne gittiler. İyi ilişkiler ve şanslarının yaver gitmesi sayesinde Heatley altı ay içinde Illinois'deki Peoria'da kendine bir laboratuvar buldu. Burası sadece bir laboratuvar değil, Ziraat Bakanlığı'nın araştırma laboratuvarı olup yaklaşık 53.000 galon küf maddesi "mayalama" kapasitesine sahipti. Binlerce değil, ancak 100 hastayı tedavi etmeye yetecek olan bu miktar, gene de Heatley'in İngiltere'de bir saatte ürettiği üç galondan daha iyiydi.

Bu arada rastlantılar penisilinin öyküsünde iki kez daha kendini gösteriyor. İlk olarak Peoria araştırmacıları mayalama yalnız o yörede uygulanan nişasta yapımı sırasında elde edilen sıvı içinde gerçekleştirilirse üretimin on misli artacağını fark ettiler. Sonra, şans bir kez daha yüzlerine güldü; işçilerden biri tesadüfen çürümekte olan bir tür kavun üzerinde üreyen bir küf buldu. Bundan Fleming'în küfünden on misli daha fazla penisilin elde edilebiliyordu.

Atlantik'in iki yakasında şansın yaver gitmesiyle Amerika ve İngiltere'deki ilaç firmaları kısa sürede yeterli penisilin üreterek 2. Dünya Savasında yaralanan ya da uzuvları kesilen askerlerin tedavisine yardımcı oldular. Aslına bakılırsa üretimdeki artış dikkate değerdi. 1942 Mart ayında bir tek hastaya bile yetmeyecek kadar penisilin mevcuttu; 1942 sonuna kadar 90 hasta tedavi edilmişti. 1943 Ağustos ayına gelindiğinde bu sayı 500'e ulaştı. 1944'te ise Pfizer'in geliştirdiği "sıvıda mayalama" teknolojisi sayesinde Normandiya Çıkartması'nda yaralanan tüm askerleri ve belirli sayıda sivil Amerikalıları tedavi etmeye yetecek kadar penisilin üretilmekteydi.

Antibiyotiklerin keşfi, *ve* antibiyotik devrimi gerçekleşmişti, ama Amerika Birleşik Devletleri'nde penisilinin hayatını kurtardığı ilk kişi kimdi?

5. Dönüm Noktası

"Kara Büyü": Penisilinle iyileştirilen ilk hasta

1942 Mart ayında 33 yaşındaki Anne Miller yaptığı bir düşükten sonra tüm vücuduna yayılan bir streptokok enfeksiyonu yüzünden Yale-New Haven Hastanesi'nde ölümle pençeleşmekteydi. Son bir ay boyunca doktorlar onu ilaç, ameliyat ve kan nakli ile iyileştirmeyi başaramamışlardı. Durumu gittikçe kötüleşen Miller zaman zaman bilincini yitiriyordu ve pek fazla ömrünün kalmadığı sanılıyordu. İşte o anda kadının özel doktoru John Bumstead onun hayatını kurtarabilecek bir fikir ileri sürdü.

Bumstead bir süredir bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılan yeni bir ilaçla ilgili yayınları izlemekteydi. O zamana kadar yalnızca küçük miktarlarda penisilin üretilmiş olduğunun farkındaydı, ama bildiği bir başka şey de vardı: Hastane doktorlarından John Fulton bu ilacın temin edilebileceği az sayıdaki insanlardan biri olan Howard Florey'in Oxford'dan eski bir dostuydu. Ne gariptir ki Fulton da o sırada ağır bir zatürreye yakalanmış olarak aynı hastanede yatmaktaydı. Gene de hastasını kurtarmak isteyen Bumstead hasta doktora baş vurdu ve onun Florey'i bu az bulunur ilaçtan biraz göndermesi için ikna etmesini istedi.

Çok hasta olmasına karşın Fulton bu isteği kabul etti ve yatağının yanında bulunan telefonun başına geçti. Sonunda ısrarının ve sabrının ödülünü aldı. 14 Mart Cumartesi günü postayla küçük bir paket geldi. Pakette içinde keskin kokulu kahverengimsi bir toz bulunan küçük bir şişe vardı.

Bir grup doktor bu az miktardaki penisilinin başında toplandıklarında bununla *ne* yapacakları konusunda fazla bilgileri yoktu. Bir süre tartıştıktan sonra bunu tuzlu suda eritmeye ve bir süzgeçten geçirip mikroptan arındırmaya karar verdiler. Sonra ilacı ölmek üzere olan Anne Miller'in baş ucuna getirerek ona damardan 5.000 ünite verdiler. Daha sonra bir tıp talebesi her dört saatte bir aynı dozu tekrarladı. Cumartesi günkü ilk müdahaleden önce Miller'in ateşi neredeyse 40 dereceye yükselmişti. Şimdi ise damarlarında penisilin dolaşırken ani ve olağan üstü bir değişim gözlemlendi. Miller'in ateşi bir gecede düştü. Pazartesi sabahı ateşi 38'e düşmüş, iştahı açılmıştı. Sabah doktorlar vizite için onun yanına geldiklerinde onun tabelasını inceleyen bir uzman hekim kendi kendine "Kara büyü" diye mırıldandı.

Millerin tedavisi aylar boyunca sürdü ve ateşi düşüp sağlığı dengeli bir duruma gelince de taburcu edildi. Ölümden kılpayı kurtulan Miller 57 yıl daha yaşadı ve 1999'da 90 yaşında öldü. Onu 1942'de tedavi eden doktorlar bu harika ilacın onun bu kadar uzun yaşamasını mümkün kılacağını bilemezlerdi. Miller'ın iyileşmesinin kesin bir etkisi oldu. İyileşme haberinin yayılması Amerika'daki ilaç şirketlerinin penisilin üretimine hız vermelerini, 1943 yılının ilk 5 ayında 400 milyon ünite üretirken bunu izleyen yedi ay içinde bunu 500 misli arttırarak 20.5 *milyar* üniteye çıkarmalarını sağladı. 1945'te ise penisilin ayda 650 milyar ünite olarak üretiliyordu.

***

Penisilinin İngiltere'deki kültür lamlarından Peoria'daki dev mayalama fıçılarına uzanan keşfinde rastlantıların rolü büyükse de antibiyotiklerin bulunması gerçekten büyük çapta çalışmalara dayanır. Özellikle bakteri ve insanoğlu gibi iki olağanüstü çalışkan organizmaya odaklanan çabalar

tıp dünyasını *bir sonraki* döneme, antibiyotiklerin *kelimenin tam anlamıyla yerden bittiği* döneme taşımıştır.

6. Dönüm Noktası

Topraktaki savaş: İkinci (ve üçüncü ve dördüncü ve...) antibiyotiğin keşfi

Toz: Bundan daha basit, ucuz ya da nahoş şey var mıdır? Sudan ucuz olandan da daha değersiz bu nesneyi hor görerek süpürmeye, kazımaya ve yıkamaya çalışırız. Oysa New Jersey Tarımsal Denemeler İstasyonu'nda toprak bakteriyolojisi dalında araştırma asistanı olan Selman Waksman için toz 1915'ten beri büyüleyici bir özellik taşımaktaydı. Waksman'ın gözünde toz, inanılmaz zenginlikler içeren kocaman bir evrendi.

Waksman, mikroskobik bakteri ve mantarların sadece bitkisel ve hayvansal maddelerin ayrışarak bitkilerin gelişmesini sağlayan organik humusun oluşmasında üstlendiği rol ile ilgili değildi. Söz konusu olan daha ziyade topraktaki mikropların sürekli *birbirleriyle* savaşı ve bu savaşlar için ürettikleri silahlardı. Bilim adamları yıllardır bu mikrop savaşının bilincindeydi, anımsayacağınız gibi, Vuillemin de 1889'da "antibiosis" deyimini bu nedenle türetmişti. Fakat Waksman'ın ilgisini uyandıran bakterilerin sürekli birbiriyle savaşması değildi. Daha önceki bulgular topraktaki *bir şeyin* toprakta bulunan belli bir bakteriyi, tüberküloza sebep olan tüberkül basilini öldürebildiğine işaret etmekteydi. 1932'ye gelindiğinde Waksman bu "şeyin", her ne ise, süregelen savaş sırasında başka bakteriler tarafından üretildiğini ortaya koydu.

Bunun sonucu olarak 1939'da Atlantiğin öbür yakasındaki bilim adamları penisilin üreten küfü tekrar incelemeye başladılar. Waksman ve onun New Jersey'de Rutgers Üniversitesi'ndeki meslektaşları tüberküloz ve diğer insan hastalıklarıyla savaşacak bir madde üretmek umuduyla tozu ve içinde bulunan mikropları gözden geçirmeye giriştiler. Oysa Fleming'in çalışmasının aksine Waksman'ın laboratuvarında şansın rolü olmadı. Waksman'ın ekibi aktinomisedes diye bilinen geniş bir grup bakteriye odaklanarak toprakta bulunan 10.000'den fazla mikrop üze-

rinde yorucu ve sistematik bir incelemeye başladılar. Çabaları sonucu kısa sürede antibiyotik özellikler taşıyan iki madde keşfettiler: 1940'ta aktinomisin ve 1942'de streptotmisin. Her ikisi de insanlar için aşırı zehir içermekteydi. 1943 Eylül ayında Waksmnan'ın laboratuvarında doktora öğrencisi olan Albert Schatz, başka bakterileri tümüyle durduran bir madde üreten *Streptomyces* bakterisinin iki türünü bulma başarısını gösterdi. Üstelik bu, herhangi bir bakteriyi değil, tüberküloza sebep olan tüberkül basilini yok ediyordu.

Bu yeni antibiyotiğe streptomisin adı verildi ve 1943 Kasım ayında, Schatz'ın keşfinden sadece iki hafta sonra, Mayo Kliniğindeki doktor Corwin Hinshaw hayvanlarda denemek üzere bir örnek istedi. Bir örnek oluşturmak beş ay sürdü ve sadece dört kobay için yeterliydi, ama beklemeye değmişti. Streptomisinin tüberküloz üzerindeki etkisi "belirgin ve olağanüstüydü". Şimdi Hinshaw'a gerekli olan sadece değişik bir kobaydı.

1942 Temmuz'unda Minnesota'nın Goodhue şehrindeki Mineral Springs Sanatoryumu'na gelen 19 yaşındaki Patricia Thomas doktoruna bir itirafta bulundu: Tüberküloz olan bir kuzeniyle sık sık beraber olmuştu. Doktoru buna hiç şaşırmadı. Thomas'ın kendisine "çok ilerlemiş" tüberküloz teşhisi konmuştu ve hızla kötüye gidiyordu.

Bunu izleyen 15 ay içinde sağ ciğerinde bir oyuk oluşacak, sol ciğerinde yeni bir "uğursuz" lezyon görülecek ve gittikçe şiddetlenen bir öksürük, gece terlemeleri, titremeler ve ateş baş gösterecekti. Bu yüzden, kemirgenlerdeki başarısından sonra, Hinshaw 20 Kasım 1944'te Thomas'a bir tür kobay rolü üstlenmeyi ve tüberküloza karşı streptomisinle tedavi gören ilk insan olmayı kabul edip etmeyeceğini sordu. Thomas kabul etti ve sonradan bunun akıllıca bir karar olduğu ortaya çıktı. Altı ay içinde çok hızlı - bazıları buna mucize diyebilirlerdi - iyileşme gösterdi. Tedaviye 1945 Nisan'ında son verildi ve daha sonra çekilen röntgenler hastalığın önemli miktarda ortadan kalktığını ortaya koydu. Ölümün eşiğinden dönen Thomas daha sonra evlendi ve üç çocuk sahibi oldu.

Her ne kadar streptomisin tam anlamıyla mükemmel değilse de, antibiyotiklerin gelişmesinde önemli bir dönüm noktası oluşturdu. Önce-

likle, penisilin gibi streptomisin de cerahat ve kan içinde de bakterilerle savaşabiliyordu. Bir bu kadar önemli olan ise, streptomisinin doktorların o güne kadar ellerinde bulunmayan bir silah olmasıydı: tüberkülozun ilk etkili tedavisi. Waksman'ın keşfinden ötürü 1952 Nobel Ödülü alması sırasında belirtildiği gibi, streptomisin iki ölümcül tüberküloz türünde "harikulade" etkili oluyordu. TB bakterisinin beyin zarına ve omuriliğe zarar vermesi sonucunda oluşan ve "daima ölümle sonuçlanan" beyin ve omurilik zarı iltihabı (tuberculosis meningitis) streptomisin tedavisi "olağanüstü sonuç veriyor...Bilincini yitirmiş yüksek ateşli hastalar hızla iyileşiyor."

Birkaç yıl içinde streptomisin tüm dünyada tanındı ve bir laboratuvar denemesi yerine bir aylık satışı 55.000 sterlinden fazla olan bir ilaca dönüştü. Daha sonraları Waksman streptomisinin bu kadar hızlı yükselişinin kısmen penisilinin 1941 ve 1943 yılları arasındaki başarısına bağlı olduğunu yazdı. Gene de streptomisin, penisilinle tedavi edilemeyen binlerce TB hastasını iyileştirdiği için başlı başına bir dönüm noktasıydı. 1950'lerin sonunda streptomisin sayesinde bazı ülkelerde TB'den ölen çocukların oranı %90 oranında azalmıştı ve streptomisin yalnızca bir başlangıçtı. 1940 ile 1950 arasında Waksman ve meslektaşları aktinomisin (1940), klavasin (1942), streptotrisin (1942), grisein (1946), neomisin (1948), fradisin (1951), kandisidin (1953) ve kandidin (1953) gibi başka antibiyotikleri ayrıştırmayı başardılar. Bunların arasından streptomisin ve neomisin enfeksiyon tedavilerinde en etkili olanlardı.

Waksman başka bir konuda da ünlü oldu. 1940'ların başlarında bilim adamları durup dinlenmeden "bakteriyle savaşan" maddelerle ilgili eserler yayınlarken *Biological Abstracts* editörü Dr. J. E. Flynn bu maddelere yeni bir isim verilmesi gerektiğini düşündü. Flynn çeşitli araştırmacılardan öneriler istedi ve "bakteriyostatik" ve "antibiyotin" isimleri üzerinde durdu. Sonunda 1941 ya da 1942'de Waksman'ın önerdiği ismi seçti. Flynn daha sonra bunu şöyle anımsayacaktı: "Dr. Waksman'ın yanıtı geldi. Bu kelimenin bir isim olarak kullanıldığını ilk kez görüyordum." İlk kez 1943'te *Biological Abstracts*'ta yer alan Waksman'ın yeni terimi

"antibiyotik" günümüzde dünyanın her tarafında en iyi bilinen isimlerden biridir.

Günümüzde antibiyotikler: Yeni özgüven, yeni ilaçlar, yeni endişeler

1940'lardaki keşiflerinden beri antibiyotikler dünyada iyi, kötü, umulan, umulmayan çeşitli değişikliklere neden oldu. Bugün 1940'larda önemsiz sıyrıkların ve sıradan hastalıkların hızla yayılan ölümcül salgınlara dönüşebilmesi karşısında hastaların kapıldığı dehşeti kestirebilmek zordur. Antibiyotikler ile doktorların eline akla gelebilecek en mükemmel ve güçlü bir silah geçmiş oldu. Haplar, merhemler ve iğneler sayesinde bir sürü hayat kurtarılabiliyor.

Gene de kimilerine göre antibiyotikler insanoğlunun karanlık bir yanını da ortaya çıkardı. Bunların varlığı yapay bir özgüven aşılıyor ve riskli davranışlara yol açabiliyor. Örneğin, antibiyotikler korumacılık yerine tedavi kolaylığına dayalı bir toplum yaratmış olabilir. Aynı şekilde, bazıları cinsel ilişkilerin sebep olduğu salgınlarda görüldüğü gibi, antibiyotiklerin ahlak dışı davranışları arttırdığını ileri sürüyor. Son olarak, her ne kadar antibiyotikler milyonlarca hayat kurtarıyor olsa da, bunların herkes tarafından kullanılmaması gerektiği ve her zaman işe yaramadığı da unutulmamalı: Her yıl dünyada 14 milyon kişi *hâlâ* enfeksiyon nedeniyle ölmekte.

***

1940'lardan bu yana birçok antibiyotik keşfedildi. Sadece 1982 ile 2002 yılları arasında 90 antibiyotik piyasaya sunuldu. Unutulmaması gereken husus, tüm antibiyotiklerin hastanın kendi hücrelerine zarar vermeden hastalık mikrobunu durdurmak gibi ortak bir yanı olduğu. Bunu, mikroplarda var olan, fakat insan hücrelerinde *bulunmayan* bir zafiyetten yararlanarak gerçekleştiriyorlar. Bu ilkeye dayalı olarak antibiyotikler genellikle dört kategoriye ayrılırlar:

1. **Folate karşıtları –** Bu kategorideki prontosil ve diğer sulfalı ilaçlar bakterilerin gelişip çoğalmak için gereksinim duydukları folik asiti üretmelerini engeller.
2. **Hücre duvarlarının gelişimini önleyenler –** Bu gruptaki penisilin ve benzeri ilaçlar bakterilerin kendi hücre duvarlarını örmelerini engeller.
3. **Protein üretimini önleyenler** - Bu kategoride bulunan streptomisin, neomisin, tetrasiklin ve daha birçok ilaç ribozomları (bakterilerin içinde protein üreten minik parçacıklar) hedef alır.
4. **Quinolone antibiyotikler** - Sıklıkla idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılan bu ilaçlar bakterilerin DNA'larının çoğalması için gereken bir enzimin üretilmesini engeller.

Doktorlar mevcut bu kadar çok antibiyotik içinden birini nasıl seçebiliyor? Buradaki en önemli etmen hastalığa sebep olan bakterinin tanılanması ve hangi antibiyotiğe karşı duyarlı olduğunun saptanmasıdır. Diğer etmenler arasında enfeksiyonun yeri, hastanın sağlık durumu (enfeksiyonla savaşmak için sağlıklı bir bağışıklık sistemine ihtiyaç vardır), yan etkiler ve maliyet yer alır, ama belki ilk ve en önemli soru antibiyotik kullanmanın gerekip gerekmediğidir. Daha 1946'da Fleming penisilinin "kanser, romatizmal artrit, mültipl skleroz, Parkinson hastalığı, psoriasis, çiçek, kızamık, grip ve soğuk algınlığı gibi viral hastalıklarda" etkili olmadığı konusunda uyarıda bulundu. Bu uyarılar şimdi gülünç geliyorsa, Fleming'in şunu eklediğini de unutmayalım: "Bu ve buna benzer birçok hastalıktan mustarip olanlar son iki yıl içinde basında çıkan haberler üzerine bana baş vurdular."

Maalesef, yanlış kullanım hâlâ dünyanın en önemli keşiflerinin birinin üzerinde kara bulut gibi dolanıyor. Burada sorun, bakterilerin uyum sağlama, hayatta kalma ve antibiyotiğe rağmen çoğalma yeteneğinden kaynaklanan direncin oluşmasıdır. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı sonucu bu direnç oluşabilir. Bakteriler, örneğin uygulanan ilaca karşı korunmak için genetik değişime uğrama ya da ilacın etkisini yok eden enzimler üretme gibi olağanüstü bir yeteneğe sahiptirler. Bakteriler böy-

le özellikleri yeni kuşaklara aktardığında onlar da çeşitli antibiyotiklere direnen ve önceleri tedavi edilebilen hastalıkların ölümcül olmalarına yol açan "süper varlıklar" üretebilirler. Her ne kadar doğal süreç direnişte bir rol oynarsa da insanların dikkatsiz ve gereksiz kullanımının da önde gelen bir etmen olduğu artık anlaşılmıştır.

Hatalı kullanım ve ihmal: Ezeli bir sorun yepyeni bir tehlike oluşturmakta

Uyarı işaretleri daha 1940'larda verilmişti. Nobel Ödülünü Selman Waksman'a veren sunucu, tüberküloz tedavisinde şimdiden karşılaşılan bir sorunun bakterilerin streptomisine karşı giderek artan bir direnç gösterdiği uyarısında bulundu. Dirençle ilgili başka uyarılar 1950'lerde ve 1960 başlarında Japon doktorların streptomisin, tetrasiklin ve chloramfenikol'a karşı direnen bakteriyel bir dizanteri salgınını bildirmesiyle geldi. Ve 1965'te doktorlar metisilin ve diğer penisilin türü ilaçlara direnen ilk bakteriyel enfeksiyon salgınlarından söz ettiler. O zamandan beri *Staphylococcus aureus* ya da MRSA denilen, metisiline karşı dirençli bu bakteriler dünya çapında endişe yaratıyor.

S. aureus ciltte bulunan ve bir kesik ya da yaradan deri altına girerek bir sivilce ya da çıban oluşturan ve normalde tamamen zararsız olan sıradan bir bakteridir, ama bağışıklığı zayıflamış kişilerde böyle bir enfeksiyon kalbe, kana ya da kemiğe bulaştığında, özellikle antibiyotikler yetersiz kalırsa, ölümcül olabilir. Ne yazık ki 1970'lerde MRSA hastanelerde baş göstermeye başlamış ve hastaların %20-25'inin ölümüne sebep olmuştur. Daha da beteri, son on yıl içinde MRSA hastane dışında da "topluma mal olmuş", hapishanelerde, bakım evlerinde ve okulların spor takımlarında da MRSA salgınları görülmüştür. *New England Journal of Medicine*'de yakınlarda yayınlanan bir makalede MRSA'nin artık başka bir önemli antibiyotik olan vankomisine de direnç gösterdiği belirtilmektedir. Yazarlar bu sorunun yalnızca antibiyotiklerin yanlış kullanımından kaynaklanmadığını, bunu yeni antibiyotikler bulmak için yararlanılan "kuru bir şebekenin daha da beter hale getirdiğini" ileri sürüyorlar. Sonuç

olarak, "İnsanların bakteriye karşı savaşımında global bir sonuç elde etmek ve başarıya ulaşmak isteniyorsa, akademik araştırmacılar, kurumlar ve hükümetlerin daha yoğun çaba göstermesi elzemdir." deniyor

Yeni antibiyotiklerin gelişmesini "kuru şebeke" olarak tanımlamak, 1940'lara kadar çok sayıda üretimin ışığında garip kaçabilir, ama sonuçta en fazla kullanılan antibiyotikler 1950'lerde ve 1960'larda bulundu. O zamandan beri ilaç firmaları yeni kimyasal türler üretmek için çoğunlukla bunlarda ufak değişiklikler yaptılar. Oysa, *Biochemical Pharmacology*'nin son sayılarından birinde bir yazarın belirttiği gibi, "dirençli mikroorganizmaların artışı karşısında yeni antibiyotik türlerinin bulunması son derece önemlidir. Yeni antibiyotik türleri keşfetmek ve geliştirmek için büyük yatırımlar yapmazsak yeniden antibiyotik öncesi döneme benzer bir duruma düşebiliriz."

Her ne kadar kimileri biyoteknolojinin yeni antibiyotiklerde bir devrime yol açacağını umdularsa da şimdiye kadar teknolojiler sınırlı ilerleme gösterdi. Bu nedenle başka araştırmacılar "antibiyotik öncesi" döneme dönüp doğayı yeniden gözden geçirmemiz gerekebileceğini; mikropların insanlardan yarım milyar yıl önceden beri antibiyotik ürettiklerini savunuyorlar.

Direnişin üstesinden gelmek: Çaresi geçmişe mi dayalı?

Mevcut antibiyotiklerimizin *halen* üçte ikisi *Streptromyces* bakterisinden elde edildiğine göre, kimileri yeni antibiyotikler için "doğal kaynaklar" aramanın akla yakın olup olmadığını sorgulayabilir, ama aslında biz sadece buz dağının tepesini görmekteyiz.

Buzdağının gerçek boyutu ne? *Archives of Microbiology* dergisinin 2001'deki bir sayısında araştırmacılar şaşırtıcı bir iddiada bulundular: 500'den fazla türü bulunan *Streptopmyces* neredeyse 294,300 değişik antibiyotik üretebilecek yetenekteydi. Tek hücreli bir organizma grubunun nasıl bu kadar üretken olduğuna şaşıyorsanız bu tek hücreli yaratıkların içinde bulunan genetik motorlarını anımsayın. 2002 yılında başka araştırmacılar *Nature*'da *Streptomyces* örneklerinden birinin tüm genetik

zincirini çözdüklerini ve yaklaşık 7,825 gen bulduklarını bildirdiler. Bu, bir bakteride var olan en büyük gen miktarıdır ve insanlarda bunun ancak *üçte biri* kadarının bulunduğu göz önüne alınırsa, bu bulguya gülüp geçilemez. Bu kadar çok sayıda gen ile bu mikrobik süper uzmanların çok hücreli kol, bacak ve beyin oluşturmak yerine çok sayıda farklı antibiyotik üretmelerine hayret etmemek gerekir.

***

1980'lerin başlarında antropologlar 1000 yıl kadar önce ölmüş bir grup insanın çok iyi korunmuş olan iskeletlerini gün ışığına çıkardılar. Floresan altındaki incelemelerde bilim adamları bunların kemiklerinde tetrasiklin antibiyotiğinin izine rastladılar ve bunun o dönemdeki yiyeceklerde bulunan Streptomyces *bakterisi tarafından üretilmiş olabileceği kanısına vardılar. Aynı zamanda araştırmacılar bu insanlarda "son derece az sayıda bulaşıcı hastalık belirtisi" bulunmasının besinlerindeki tetrasiklinden kaynaklandığını sanıyorlardı.*

Hayır. Biz burada M.S. 79 yılında yaşamış olan Herculaneum köylülerinden bahsetmiyoruz. Söz konusu olan bundan birkaç yüzyıl sonra M.S. 350'de Nil Nehri'nin batı yakasında yaşamış olan bir grup Sudan'lı Nubia'lılar. Ve onlar tetrasiklini kurutulmuş nar ve incirlerden değil, çamurdan kardıkları sandıklarda sakladıkları buğday, arpa ve darıdan temin ediyorlardı. Bilim adamları bu çamurdan yapılma sandıkların Sudan'daki Nubia çöllerinde var olan bakterilerin %70'ini oluşturan Streptomyces için ideal bir çoğalma ortamı sağladığını düşünüyorlar. Eski Nubia'lılarda rastlanan tetrasiklinle Heculaneum yerlilerindeki tetrasiklini üretenin aynı Streptomyces *türü olup olmadığı kesin değil.*

İşte işin esası bu: Direncin ve ölümcül hastalık tehlikesinin giderek arttığı bir dönemde, eski insanlara antibiyotik sağlayan, 1940 ve 1950'lerde keşfedilen bir düzineye yakın antibiyotiğin kaynağını oluşturan, günümüzde kullandığımız antibiyotiklerin üçte ikisini üreten ve gene de neredeyse 300.000 tür antibiyotik içeriğinin ancak çok küçük bir kısmından yararlanılan bu harika bakteri dehası bize bir şeyler söylemeye mi çalışıyor?

8. Bölüm

Tanrı'nın Şifresini Çözmek: Kalıtım, Genetik ve DNA'nın Keşfi

Uygarlığın şafağında güneşli bir günde Ege Denizi'nin berrak sularının kıyısındaki güzelim İstanköy adasında genç ve asil bir kadın sessizce Asklepion diye bilinen taştan ve mermerden yapılmış sağaltım tapınağının arka kapısından girdi ve dünyanın ilk ve en ünlü doktoruna yaklaştı. Hipokrat'ın kendisine bir yol göstermesi için çok önemli bir sorununu açıkladı. Genç kadın yakınlarda bir erkek çocuk dünyaya getirmişti. Bebek tombul ve sağlıklıydı, ama Hipokrat açık renk tenli anneyle kundaktaki çocuğa bir göz atınca sorunun ne olduğunu anladı. Bebeğin esmer teni, kadının son zamanlarda Afrikalı bir tüccar ile tutkulu bir ilişki yaşadığını ortaya koyuyordu. Eşine ihanet ettiği duyulursa bu haber derhal ortalığa yayılacak, hem kocasının küplere binmesine hem de tüm adanın skandal dedikodularıyla çalkalanmasına sebep olacaktı.

Oysa, M.Ö. beşinci yüzyılda kalıtım ve genetik konusunda herkesten çok bilgisi olan Hipokrat hemen bir başka açıklama önerisinde bulundu. Evet, bazı fiziksel özellikler babadan geçebilirdi ama bunda "ana tarafının baskın çıkması" kavramı hesaba katılmıyordu.

Bu görüşe göre bebeklerdeki özellikler annelerinin hamilelik esnasında nereye baktığına da bağlı olabilirdi. Hipokrat kadını teselli ederek, bebeğin zenci görünümünün annenin gebeliği sırasında yatak odasında asılı duran bir Habeş resmine bakmasından kaynaklanmış olabileceğini, söyledi.

Tahmin oyunlarından genetik devrimine

Uygarlığın başlangıcından Sanayi Devrimi sonrasına kadar her kesimden insanlar kalıtım sırlarını çözmek için akıl dışı da olsa büyük bir uğraş verdiler. Bugün bile kişisel özelliklerin kuşaktan kuşağa nasıl aktarıldığını kestiremiyoruz. Bir çocuk ya da bebeğe baktığımızda hangimiz onun çarpık gülümsemesinin, derisinin renginin, zekâsının ya da aptallığının, yetkinliğinin ya da tembelliğinin kimden geçtiğini merak etmeyiz? Bir çocuğun nasıl olup da şunu annesinden, bunu babasından aldığını, iki kardeşin neden bu kadar farklı olduğunu sorgulamayan var mıdır?

Aslında bunlar sadece ortada olan sorulardır. Bir kuşak boyu görülmeyen, ama bir sonraki nesilde yeniden ortaya çıkan özelliklere ne demeli? Ana-babalar yaşamları boyunca "edindikleri" bir beceri, bilgi, hatta bir zedelenmeyi çocuklarına geçirebilir mi? Bunda çevrenin rolü nedir? Neden bazı aileler kuşaklar boyu aynı hastalıkların kurbanı olurken diğerleri sapasağlam kalır ve upuzun bir ömür yaşarlar? Ve en önemlisi, miras aldığımız "saatli bombalar" bizim ne zaman ve nasıl öleceğimizi belirleyebilir mi?

Yirminci yüzyıla kadar tüm bu sırlar iki basit soruda özetlenebiliyordu: Kalıtım birtakım kurallarla mı denetleniyor? Ve bu nasıl "oluyor"?

Gene de şaşılası olan, bu özelliklerin nasıl ve neden kuşaktan kuşağa geçtiği anlaşılamamışken insanların bu sırrı uzun süreden beri *kullanmaya* kalkmasıdır. Binlerce yıldır çöllerde, ovalarda, ormanlarda ve vadilerde yaşayanlar bitkiden bitkiye, hayvandan hayvana aşı yaparak tamamen yeni organizmalar değilse bile daha fazla aranan özellikler geliştirmeye çalıştılar. Pirinç, tahıl, koyun, inek ve atlar daha büyük, daha güçlü, daha dayanıklı, daha lezzetli, daha sağlıklı, daha bereketli ve hatta daha üretken hale getirilmeye çalışıldı. Bir kısrak ve bir erkek eşek çiftleştirilerek

annesinden daha güçlü ve babasından daha akıllı bir tür olan katır üretildi. Bunun *nasıl* gerçekleştiğini anlamadan insanlar kalıtımla oynayarak tarımı icat ettiler. Bereketli ve güvenilir bir besin kaynağı, uygarlığın gelişmesine ve insan ırkının bir avuç göçebeden milyarlarca kişiden oluşan bir topluluğa dönüşmesini sağladı.

Sadece geçen 150 yılda - aslında sadece 60 yılda - bu olayı anlamaya başladık. Hepsi değilse bile temel yasaları çözümlemeye, kalıtımın "içeriğini" ayrıştırıp eşelemeye yeterli bu yeni bilgiyi tıbbın hemen her dalında devrim oluşturabilecek alanlarda uygulamaktayız. Gene de, öbür dönüm noktalarına kıyasla bu 150 yıllık patlama ağır çekimle gerçekleşti, çünkü DNA' ın keşfi, genlerin ve kromozomların kişisel özellikleri kuşaktan kuşağa nasıl taşıdığı, hala gelişim halinde.

1865'te ilk dönüm noktasını oluşturan ve kalıtımın bir dizi kurallara bağlı olduğunu ortaya koyan deneyden sonra bile, genlerin ve kromozomların 1900 başlarında keşfinden bilim adamlarının bunun nasıl *işlediğini* kavramalarını sağlayan1950'lerdeki DNA yapısının keşfine kadar daha birçok dönüm noktasına gereksinim vardı. Bırakın özelliklerin ana-babadan çocuğa nasıl geçtiğini, hiçbir özelliği olmayan minicik bir yumurta hücresinin nasıl bir sürü özellik taşıyan 100 trilyon hücreli bir yetişkine dönüştüğünü anlamak bile bir buçuk yüzyıl sürdü.

Aslında biz sadece işin başlangıcındayız. Her ne kadar genetiğin ve DNA'nın keşfi önemli bir dönüm noktasıysa da bu kafamızı büsbütün karıştıran bir Pandora kutusunun açılmasına neden oldu; hastalıkların kalıtımsal nedenlerini tanılamaktan bunların genlerle tedavisine, her bir kişinin kendine özgü genetik profile uygun olarak "kişisel" düzeyde ilaç kullanılmasına kadar. Buna ek olarak işlenen suçların DNA aracılığı ile aydınlatılması, insanların atalarının açıklanması ya da belki bir gün çocuklarımıza *kendi* seçtiğimiz özelliklerin aktarılması gibi devrimlerin de sözünü edebiliriz.

***

On dokuzuncu yüzyıla ve yirminci yüzyılın başlarına ait üç vaka hakkındaki raporlar, doktorların Hipokrat'tan çok sonra da annenin baskın çıkması konusuna duydukları ilgiyi ortaya koymaktadır:

- *Altı aylık hamile bir kadın uzaklarda yanan bir ev görünce paniğe kapılır ve bunun kendi evi olmasından endişe duyar. Aslında bu kendi evi değildir, ama hamileliğinin geri kalan kısmında alevlerin korkunç görüntüsü " gözlerinin önünden gitmemektedir". Birkaç ay sonra bir kız çocuğu dünyaya getirdiğinde, bebeğin alnında bulunan kırmızı bir leke inanılmaz bir biçimde bir alevi andırmaktadır.*
- *Hamile bir kadın tavşan dudaklı bir çocuk görünce kendi evladının da aynı şekilde olacağı konusunda endişeye kapılır. Gerçekten de sekiz ay sonra doğan çocuğu tavşan dudaklıdır, ama bu daha öykünün yarısı: Birkaç ay sonra, bu olay çevrede duyulunca bazı hamile kadınlar bebeği görmeye gelirler. Sonunda* üç çocuk daha *tavşan dudaklı olarak doğar.*
- *Bir başka kadın altı aylık hamile iken annesi hastalanan bir komşu kızı onlarda kalmaya gelir. Kadını kızla birlikte ev işlerini yaparken kızın daha önce çamaşır yıkarken geçirdiği bir kaza neticesinde kopmuş olan sol elinin orta parmağı sık sık gözüne çarpar. Kadın daha sonra her yönüyle normal olan bir erkek çocuğu doğurur; ama bebeğin sol elinin orta parmağı yoktur.*

Kalıtım söylencelerinin yıkılışı: Başsız bebeklerdeki umulmadık azalma

Son 150 yılda bilimin ne kadar ilerlediği hesaba katılırsa, atalarımızın kişisel özelliklerimizin bize nasıl geçtiğini açıklama çabalarını daha iyi anlayabiliriz. Örneğin Hipokrat döllenme sırasında erkek ve kadının bedenlerinin her tarafından "minik parçacıklar" verdiklerine ve bu malzemenin karışımı ile ana-babanın özelliklerini çocuklarına geçirdiklerine inanıyordu, ama Hipokratın sonradan pangenesis adı verilen bu teorisi kısa sürede Yunan düşünürü Aristo tarafından çürütüldü, çünkü özellik-

lerin asıl olup da bir kuşak *atlayabildiğini* açıklamıyordu. Aristonun kendine özgü düşünceleri vardı; çocukların fiziksel özelliklerini annelerinin aybaşı kanamalarından, ruhlarını ise babalarının spermlerinden aldığını ileri sürüyordu.

Mikroskoplardan ve bilimin öteki araçlarından yoksun olduklarından kalıtımın iki bin yıl bir sır olarak kalmasına şaşmamak gerek. On dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar çoğu kişi Hipokrat gibi, doğmamış bir çocuğun özelliklerinin kadının hamilelik sırasında özellikle ürkütücü ya da korkutucu sahneler içeren neye baktığına bağlı olduğuna dayanan "annenin baskın çıkması" doktrinine inanıyordu. Tıbbi dergilerde ve kitaplarda yayınlanan yüzlerce vakada hamile kadınların duygusal olarak ya da gördükleri bir sakatlık ya da şekil bozukluğu gibi bir şeyden endişeye kapılması sonucu benzer bozukluğu olan çocuk doğurduklarından söz ediliyordu. Öte yandan annenin baskın çıkması konusunda kuşkular daha 1800'lerin başlarında kendini göstermişti. İskoç tıp yazarı William Buchan 1809'da, "Ürkütücü görüntüler böylesine sonuçlar doğuruyorsa, diye yazıyordu, Fransa'da Robespierre'in terör rejimi sırasında kaç tane başsız çocuk doğmuştur?"

Gene de garip söylenceler 1800'lerin ortalarına kadar sürdü. Örneğin, topçu ateşi sırasında bacaklarını kaybeden erkeklerin kol ya da bacakları olmayan çocukları olduğu konusunda yaygın iddialar vardı. Sık rastlanan başka bir yanlış anlama da "edinilen özelliklerin" yaşam içinde öğrenilen beceri ya da bilgilerin bir çocuğa geçebileceği idi. 1830'ların sonlarında bir yazar, kısa sürede İngilizce öğrenmeyi başaran bir Fransızın bu yeteneği hiç görmediği, İngilizce bilen büyük annesinden aldığını ileri sürdü.

Hangi özelliğin hangi ebeveynden alındığı hususuna gelince, on dokuzuncu yüzyıl yazarlarından biri bir çocuğun "lokomotif organlarını" babasından, "dahili ya da yaşamsal organlarını" ise annesinden aldığını iddia ediyordu.

Geniş çapta benimsenen bu görüşün katırın özelliklerine dayandığını belirtmek gerek.

İlk sezgi kıpırdanışları: Mikroskoplar konumun belirlenmesine yardımcı oluyor

Böylece, 1800'lerin ortalarına kadar, bilimsel ilerlemeler tıbbın çeşitli alanlarında bir devrimin temelini oluştururken, kalıtım hâlâ doğanın bir oyunu olarak görülüyor, bilim adamları hâlâ bunun kaynağını tartışıyor, nasıl olduğunu ise bir türlü anlayamıyorlardı.

İlk sezgi kıpırdanışları 1800'lerin başında, Kısmen mikroskoplardaki gelişmeler sayesinde, ortaya çıktı. Alman mercek parlatıcıları Hans ve Zacharias Janssen'in ilk ilkel mikroskobu yapmasının üzerinden 200 yıl geçmiş olmasına karşın 1800'lerin başlarında teknik gelişmeler sonunda bilim adamlarının tartışma konusu olan hücreye daha yakından bakması sağlandı. İlk önemli ipucu 1831'de İskoç bilim adamı Robert Brown'un çekirdek adını verdiği minik, koyu renkli bir merkezin içinde birçok hücre bulunduğunu keşfetmesi ile elde edildi. Merkezde bulunan çekirdek hücrenin kalıtımında ne gibi bir rol oynadığı yıllar sonra öğrenilecekti, ama Brown hiç değilse ön hazırlığı yapmıştı.

On yıl sonra İngiliz doktor Martin Berry döllenmenin erkek spermin dişinin yumurta hücresine *girmesi* ile gerçekleştiğini fark etti. Bu, günümüzde son derece açıklıkla bilinmektedir, ama yıllar öncesine dayan bir başka söylence döllenmemiş her yumurtada minik bir "önceden oluşmuş" insan bulunduğunu ve spermin bunu yalnızca hayata geçirdiğini içleri sürüyordu. Dahası, 1800'lerin ortalarına kadar çoğu kişi gebeliğin sadece *bir* sperm ve bir yumurta hücresi ile gerçekleştiğini bilmiyordu ve bu 1 yumurta+1 sperm=1 bebek basit denklemini bilmeden kalıtımı gerçekten anlamak için minicik bir adım atmak bile olanaksızdı.

Nihayet, 1854'te sadece bu denklemi bilmekle kaymayıp yaşamının on yılını bu sırrı çözmeye adayan bir adam çıkageldi. Çalışmalarının çoğunu arka bahçesinin harika ortamında geçirdiği için mutlu *sayılabilirdi,* ama gerçekte deneyleri son derece sıkıcı olmalıydı. Hiç kimsenin daha önce kalkışmadığı ya da kalkışmaktan çekindiği bir şey yaparak binlerce bezelye bitkisi yetiştirdi ve elde ettiği bezelye tanelerinin her birinin özelliklerini kuşaklar boyunca titizlikle inceledi. Daha sonra övünerek

yazdığı gibi, "Bu denli geniş kapsamlı bir araştırmayı üstlenmek gerçekten cesaret istiyordu."

Öte yandan Gregor Mendel 1865'te çalışmalarını tamamladığında insanlığın binlerce yıldır sorduğu bir sorunun yanıtını bulmuştu. Kalıtım gelişigüzel ya da şansa bağlı değildi ve *gerçekten* belli kurallara dayanıyordu. Taze bezelyelerle dolu bir kilerden başka ne kazancı oldu dersiniz? Genetik biliminin temelini atmıştı.

1. Dönüm Noktası

Bezelyeden ilkelere: Gregor Mendel kalıtım kurallarını keşfediyor

1822'de o zaman Avusturya'nın bir parçası olan Moravya'daki bir köyde doğan Gregor Mendel bir çiftçi ailesinin oğludur. Büyük bir olasılıkla tarihe ya en görülmemiş papaz ya da bilim dalında en alışılmadık araştırmacı olarak geçecektir. Zeki olduğu kesindir: Gençliğinde parlak bir öğrenci olan Mendel'in öğretmenlerinden biri ona Brünn kenti yakınındaki Augustinian Manastırına gitmesini önerdi. Bu, fakir bir aile çocuğunun öğrenim görebilmesi için o zamanlar en iyi yoldu. Oysa, Mendel 1847'de 26 yaşındayken papaz olarak atandığında dinsel ya da akademik bir kariyer için hiç de uygun görünmüyordu. Brünn Piskoposuna gönderilen bir rapora göre Mendel bir hastanın başındayken "Utancından eli ayağı tutuluyor ve kendisi endişe verici biçimde hastalanıyordu."

Birkaç yıl sonra Mendel yerel okullarda yedek öğretmenlik yaptıysa da öğretmenlik lisansı almak için gerekli sınavda başarılı olamadı. Bunun üzerine dört yıl Viyana Üniversitesi'ne devam etti ve orada çeşitli konularda eğitim görerek 1856'da ikinci kez sınava girdi.

Ama gene başarılı olamadı.

Böylece hem papaz hem de eğitmen sıfatıyla pek parlak olmayan yetenekleri yüzünden Mendel yeniden manastırdaki sakin yaşamına geri döndü; belki de ömrünün kalan kısmını burada alçakgönüllü bir keşiş ve yedek öğretmen olarak geçirmeyi tasarlıyordu. Ya da aksi. Zira Mendel'in eğitimi onun öğretmenlik sınavını vermesine yeterli olmadıysa da meyve