

RASTLANTIYA DAYANAN İLAÇ BULUŞLARI — I

Sakarın, Siklamat ve Aspartam

Sakarın, 1879 yılında John Hopkins Üniversitesi Laboratuvarında çalışan bir öğrenci olan Contantin Fahilberg tarafından kazara bulundu. Bileşiklerden birinin parmağına döküldüğü sırada, o toluensulfonamit'in oksidasyonunu araştırıyordu. Galiba pek hızlı hareket etmeden, uygun şekilde elini yıkamadı ve o akşam yemeğini yerken ekmeğin olağandışı tatlı olduğunu fark etti. Herhalde üzerinde çalıştığı o materyalin bir kısmı ekmeğe bulaşmıştı ve tatlılık şimdi herkesce sakarin olarak bilinen kimyasala bağlandı.

Seneler sonra benzer bir senaryo ortaya çıktı. Kimyager Michael Sveda 1937'de ateş düşürücü maddeleri açıklayan bir doktora tezi üzerinde çalışmaktaydı. Illinois Üniversitesinde laboratuvar tezgahı üzerinde çalışırken bir sigara yaktı ve bir dakika için yere koydu. Sigarayı yeniden ağzına götürdüğünde, sigaranın fevkalade tatlı oluşundan dolayı şaşırıldı. Bilimsel merakı ve biraz cesaret onu çalışmakta olduğu kaplardaki maddelerin tadına bakmaya yöneltti ve bir süre sonra, on üç yıl sonra siklamat adıyla Abbott Laboratuvarları tarafından ABD'de satışa sunulan garip kristalleri buldu.

Daha da garibi, bu suni tatlandırıcıların üçüncüsü olan aspartam bir ülser tedavisi bulmak için yapılan araştırmalar sırasında bulundu. 1965 yılında James Schlatter Gastrin'in C-terminal tetrapeptidini sentezlemeye gayret etmekteydi.

O ve Searie laboratuvarlarından Dr. Mazur, ara maddeler yapıyor ve bunları araştırmaya çalışıyorlardı. Maddelerden biri, kap içinde ısıtılırken dökülerek Schlatter'in parmağına temas etti. Bir zaman sonra yerden bir kağıt almaya çalışırken işaret parmağını yalayan Schlatter, çok kuvvetli bir tatlılığın farkına vardı. İlk düşüncesi bunun güne başlarken elinde kalan şeker olduğu idi. Mamafih, bu imkansız görünüyordu ve ardından aspartam ihtiva eden kaba bu yolla ulaşıldı.

İnsülin

Pankreasın diabetle ilişkisini kanıtlayan deliller olmasaydı, bu buluş hiçbir zaman gerçekleşmezdi. 1889 yılında Strasbourg Üniversitesi kliniğinde şaşırtıcı bir buluş gerçekleştiğinde, bu kanıtlar hala ortada idi. Pankreatik enzimlerin bağırsakta yağ sindirimi için önem taşıyıp taşımadığı konusundaki anlaşmazlığı halletmek için, Oskar Minkowski ve Joseph von Mering bir köpekten pankreas çıkarılmasının sonuçlarını yakından elde etmeye karar verdiler. Çok yıllar sonra yazılmış olan bir hikayede, Minkowski Von Mering'in bir seyahatten dönüşüne kadar pankreası çıkarılmış köpeği bağlı vaziyette nasıl laboratuvarında tuttuğunu anlattı. Düzenli biçimde dışarı çıkarılmasına rağmen, köpek laboratuvar döşemesine işedi. Minkowski, idrarın çok sayıda si-neği cezbetmesinin, köpeğin idrarının dikkatini çekmesine neden olduğunu bildirmiştir. Testler, idrarda şeker varlığını ortaya koymuş ve köpeğin pankreassız olması dolayısıyla, Diabetes Mellitus (Şeker) hastalığına yakalandığı anlaşılmıştır.

Penisilin

1928'de, İngiltere'de Dr. Alexander Fleming'e, "Bakteriyoloji Sistemi" adlı bir kitabın stafilkokları anlatan bir bölümü için katkıda bulunamayacağı konusunda tıbbi araştırma kurulu tarafından danışıldı. Hazırlıklar sırasında, Dr. Alexander Fleming Staf. organizmalarının üretildiği çok sayıda kültür kabını inceledi. Bunu yaparken, her birinin kapağını belirli bir süre açıp, hatırı sayılır bir zaman aralığında havayla temas ettirmek zorunda idi. Tabakalardan birine küf bulaştı, küfün etrafında Staf'ların üremeleri durdu. Normalde büyük opak sarı kitle görünümü alacakları yerde, çiğ tanesi görünümüne büründüler. Dikkatsiz bir çalışan, böyle kirli bir kabı atma eğilimi gösterebilir. Bunun yerine Fleming biraz küf aldı ve bunu bir tüp etsuyunun içine yerleştirdi; aynı anda

bir başka yerde, hayatının geri kalan kısmından çok değerli sayacağı içinde küf yetiştirilen bir kap yerleştirdi.

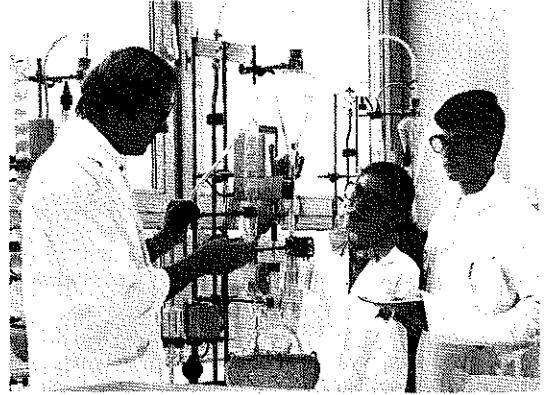
Şu söylenebilir ki, penisilin bulunmasını sağlayan bu olay şans eseri olmuştur. Uzmanlık eğitimi, gözlenen olayın önemi konusunda kendisini uyarılmışsa da, aslında Fleming özel olarak küflerin bakterisit özelliklerini araştırmıyordu. Çok şükür ki, Fleming evvelce lizozim adlı zayıf bir antibakteriyel madde ile deney yapmaktaydı. Altı yıl evvel, Fleming nezle iken, burnundan bir damla kültür kabına düştü. Fleming, düşen damlanın çevresindeki bakterilerin öldüğünü not etti ve lizozim'in etkilerini bulmak için akıllıca bu ip ucunu takip etti. Bu, penisilin olanakları konusundaki gözlemlerini kesinleştiren, yıllar süren bir çalışmanın ürünüydü.

Dikumarol

Dr.Fleming kültür kabının içerisindeki küfle ilgilenirken, Alberta ve Kuzey Dakota (ABD)'da sığırlarda öldürücü kanamalara yol açan bir hastalık ortaya çıkıyordu. 1933'de orijininin, sığır tarafından yenildiği zaman kanın pıhtılaşma gücünün giderek azalması ve iç kanamalarla açığa çıkan bir hastalığı oluşturan tatlı yonca kurusu olduğu saptandı. Hastalığın patoloji ve fizyolojisi üzerindeki geniş kapsamlı çalışma içerisinde, roderick kanın koagülabilitesinin yavaşlamasına veya bozulmasına "protrombin açığı"nın yol açtığını vurguladı. Ne şansı ki, Winconsin üniversitesi Biyokimya Departmanından R.A.Brink ve W.K.Smith, Winconsin ikilemine uygun olan, düşük miktarda kumarin ihtiva eden veya hiç etmeyen bir tatlı yonca türünü geliştirmekte idiler. Çabaları, bir inek zehirini, klinik kullanırlığı olan bir ilaca çevirmeyi mümkün kıldı.

Vitamin K

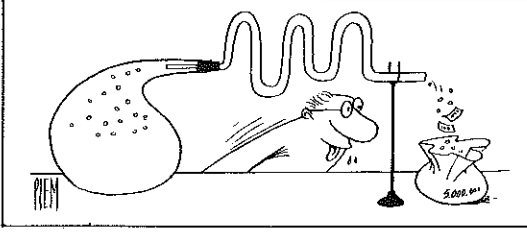
Dikumarol'un antidotu da bir rastlantı sonucu buluş eseri idi. Tavukların kolesterolü sentezleyip sentezlemediklerini tayin etmek amacıyla yapılan deneyler sırasında, Danimarkalı biyokimyager Henrik Dam, özel bir sentetik diyetle beslenen ta-



vuklarda subkutan kas dokusunda yaygın kanama belirişini not etti. Bu tavukların kanları da normalden daha yavaş pıhtılaşıyordu. Dam, bu sorun üzerinde yıllarca çalıştıktan sonra, hastalığın sebebini, diyetteki vitamin K olarak adlandırdığı şeyin eksikliğine dayandırdı. Bu kanamaya eğilimin neden sarılığın sonucu olabileceği konusundaki açıklamaya yol gösterdi. Bu hastalığın sebeplerinden biri, safranın akışının ve bağırsağa geçişinin engellenmesidir. Yağ absorpsiyonu için gerekli safra olmadan, yağda çözünen vitaminler absorbe edilemezler.

Kınakına

İkinci bir indikasyon için kullanışlı bulunan ilk ilaç, belki de kınakına olmuştur. 1740 yılı kadar erken bir tarihte Parisli hekim Jean Baptiste de Senac kınakına'yı kendisinin "isyankar çarpıntı" adını verdiği hastalığın tedavisinde başarıyla kullandı. (Şüphesiz, bu durum, günümüzde "Atriyal Fibrilasyon" olarak bilinmektedir.) Senac'ın kalp üzerine iki volümlük referansı, tıp tarafından iki yüz yıl boyunca gözardı edilmiştir. 1914'te, tesadüfi olarak Wenkebach'a bir hastası, sıtmanın genel ilacı olan kininin alınarak atriyal fibrinasyonun yatıştırıldığını bulduğunu söyledi. Wenkebach bulgularını sağlama bağlayınca, diğer hekimleri kınakına türevlerini araştırma ve geliştirme hususunda cesaretlendirmeye yöneldi.



Antipiretikler

1873'de Almanya'da Leipzig Laboratuvarlarındaki araştırmacılar, salisilik asitin yavaşca karbolik asite dekompoze olduğu varsayımıyla başladılar. O dönemlerde, karbolikasitin, mikropları yok etme kabiliyetinden dolayı, mucizevi ilaç olduğu kabul ediliyordu. Karbolik asitten daha güvenli olduğu için, hekimler bu yeni ilacı hem dahili ve hem de harici olarak; cerrahi yaralara sererek, tüberküloz, romatizma, dizanteri, difteri ve hemen hemen hekimlerin uygun bulduğu herhangi başka hastalıkta da ağızdan kullanmaya başladılar. Bir zaman için, doktorlar salisilik asitin hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlar, görüldüğü gibi üzerinde anlaştılar; fakat bazıları istemiyerek kabul etmişlerdir ki, salisilik asit sadece ilaçsız da iyileşecek olanlara şifa vermektedir. Salisilik asitin en büyük etkisi, ateş düşürücü ve ağrılı artrit ve romatik aritte hızlı ağrı dindirici gibi görünüyordu. Ayrıca nevrалji, siya-

tik, nörit ve hatta baş ağrılarını da durdurdu. Salisilik asit özellikle mikropları öldürmekte iyi değildi, fakat kesinlikle analjezik ve antipiretik olarak eşsizdi.

Salisilik asitle elde edilen başarı, diğer araştırmacıları ateş düşürücü potansiyelini ölçmek için kinin molekülünü incelemeye teşvik etti. 1833'te Almanya'da çalışırken Ludwig Knorr, Metilfenilhidrazinle etilasetatı karıştırırken, kinine benzer bir şey sentezledi. Bunun o güne kadar üretilmiş en iyi ateş düşürücü olduğu kanıtlandı ve ona anti-pirin adı verildi. (Ateş anlamına gelen Yunanca "pyretos" sözcüğünden dolayı). Ayrıca, ağrıları, şişmiş eklemeleri, baş ağrıları, sırt ağrıları ve nevrалjiyi dindirdi. Knorr, ateşi yenmek için sentetik kinin türevi yapmak için işe koyulduğunda, sonradan antipirinin hiçbir şekilde kinine benzediğini öğrendi. Kimyasal testler gösterdi ki, yapmaya çalıştığı reaksiyonlar, tahmin ettiği gibi iş görmedi ve laboratuvarlardan başka hiçbir yerde bulunmayan tamamen suni bir ilaç yarattığından habersizdi. Böylece, Antiripin, ilk tümüyle sentetik ilaç durumuna geldi ve yeni bir atılım için temel oluşturdu...

Kısaltarak çeviren: Ecz.Öğr. Berk İMER

Kaynak: Drug and Cosmetic Industry, 139, 36-42 ve 80-81, August 1986.