

Yirminci Yüzyılın İkinci Çeyreğinde Bir Tıbbi Milat, Bir Askerî Koz ve Bir Siyasi Araç Olarak Penisilin

Penicillin as a Medical Milestone, a Military Trump, and a Political Tool in the Second Quarter of the Twentieth Century

^{ID} Maide BARIŞ^a, ^{ID} Hakan ERTİN^a, ^{ID} M. Kemal TEMEL^a

^aİstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, İstanbul, TÜRKİYE

Bu çalışma, 2. Uluslararası Türk Tıp Tarihi Kongresi (25-29 Ekim 2018, Afyonkarahisar)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Kimi doğal antibiyotik maddeler insanlar tarafından binlerce yıldır bilinmekteyse de klinikte kullanılan sentetik antibiyotiklerin kullanımını görece yenidir. Birçok antibiyotigi keşfetmesinden dolayı “antibiyotiklerin babası” olarak anılan Selman A. Waksman’ca “canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen ve bakterileri inhibe ve hatta imha etme kapasitesi olan madde[ler]” şeklinde tanımlanan drogların klinik kullanım ve endüstriyel üretimi XX. yüzyılda başlamıştır. Bu retrospektif çalışmada elde edilen bulgular üç ana bölüme ayrılmıştır. İlk bölümde, penisilin keşfinden önceki, özellikle de XIX. ve erken XX. yüzyıldaki antimikrobiyal çalışmalar kısaca incelenmiştir. İkinci bölümde, XX. yüzyılın “en çok hayat kurtaran” buluşu addedilen antibiyotiklerin ilk örneği olan penisilin Alexander Fleming tarafından in vitro keşfi, Oxford’daki bilim adamlarının katkıları, hayvanlar ve nihayet insanlar üzerindeki ilk topikal ve sistemik in vivo tatbikleri, daha sonra ABD’ye taşınarak endüstrileştirilmesi süreci, II. Dünya Savaşı sırasında askeri bir koz ve siyasi bir araç olarak gayritıbbi istimleri ve savaşın bitiminden sonra, 1925-1950 yılları arasında, dünya genelinde klinik kullanıma girişi, Avrupa ve ABD’de kaydedilen safahata dair genel uluslararası literatür taranarak aktarılmıştır. Üçüncü bölümde ise penisilin Türkiye’ye geliş süreci ve ilk yerli kullanım örnekleri ulusal bilimsel yayınlar ışığında değerlendirilmiştir. Penisilin topluma yansısı ise dönemin gazete haberlerinin ışığında değerlendirilmiştir. Tartışma bölümünde ise mevcut tıbbi paradigmaya önemli etkileri olan bu buluş, II. Dünya Savaşı ve hemen sonrasında gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmalardaki etik ihlallerin nesnesi olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

ABSTRACT Although certain natural antibiotic substances have been known to humans for millennia, it was not until the twentieth century that humanity saw the clinical use and industrial production of drugs described by Selman A. Waksman, “the father of antibiotics,” as “chemical substance[s] produced by microorganisms, which ha[ve] the capacity to inhibit the growth of and even to destroy bacteria.” This retrospective study separates its findings into three subsections. Firstly, it examined the pre-penicillin era and essential antimicrobial studies through 19th to early 20th centuries. Secondly, it reviewed the historical facts of penicillin, the first example of the antibiotics declared “the most life-saving invention” of the twentieth century, with a focus on its in vitro discovery by Alexander Fleming, first in vivo topical and systemic applications in animals and ultimately humans made possible by contributions of scientists in Oxford, its journey to the US and process of industrialization, nonmedical uses as a military trump and a political tool during World War II, and post-war introduction into worldwide clinical use between the years 1925 and 1950. The developments achieved in Europe and the US were revisited through international publications. Thirdly, while the first instances of domestic penicillin use were discussed in light of the Turkish scientific literature; journalistic articles of national newspapers were examined to evaluate how it was reflected socially. In the discussion part, penicillin, the drug that its discovery has noticeably affected the existing medical paradigm, will be taken into examination as an object of ethical violations of some studies during and after II World War.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik; antibiyotiklerin tarihi;
II. Dünya Savaşı; penisilin; tıp tarihi

Keywords: Antibiotics; history of antibiotics;
World War II; penicillin; history of medicine

Klinik, sentetik “antibiyotik”ler görece yeniye de kimi doğal antibiyotik maddeler insanlar tarafından binlerce yıldır bilinmektedir. Örneğin antikitede

Mısır’da enfekte açık yaralara küflenmiş ekmeğe basılırken, Çin’de ise yara tedavisi için benzer şekilde soya fasulyesinin küflü lapası kullanılmıştır.¹ 1980

Correspondence: Maide BARIŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: baris.maide@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History.

Received: 12 Sep 2019

Received in revised form: 15 Oct 2019

Accepted: 17 Oct 2019

Available online: 07 Nov 2019

2146-8982 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yılında Amerikalı antropolog George J. Armelagos, günümüzde Sudan içinde kalan antik Nubia bölgesinde MÖ 350-550 döneminde yaşamış insanlara ait kemiklerde tetrasiklin kalıntıları tespit etmiştir.² Nitekim *Streptomyces rimosus* türü bakteri tarafından üretilen bir antibiyotik olan tetrasiklinin, yapısına katıldığı kemik dokuda kalıcı izler/lekeler bırakma özelliği vardır. Yine Nubialılardan kalan bazı hiyeroglifler, mayalı bir içkinin, üzerinde biriken küfle birlikte tüketildiğini göstermektedir. Nubialıların deneyimledikleri antibiyotik etkiyi (tetrasiklin içeren) küfleri bilerek kullanmalarına değil, tükettikleri biranın ana maddesi olan buğdayın bol miktarda *S. rimosus* içermesine borçlu oldukları savı da öne sürülmüş olmakla birlikte, çocuklara ait kemik kalıntılarının dahi bolca tetrasiklin içermekte olması, küflü biranın bir çocuğa ancak tedavi amacıyla, yani bilinçli olarak verilmiş olabileceğini düşündürmektedir.^{1,3,4} Antik antibiyotik kullanımlarından bir diğer iz ise Mısır'daki Dakhla Oasis bölgesinde karşılaşılan ve geç Roma döneminden kaldığı düşünülen femur kalıntıları üzerinde gerçekleştirilen paleohistolojik çalışmalarda gün yüzüne çıkmıştır. Florokrom işaretleme yöntemi kullanılarak, bu kalıntıların (muhtemelen yine bira tüketimi neticesinde) da tetrasiklin içerdiği saptanmıştır.⁵

Antikitede mayalı, böylece görece işlenmiş besinler dışında, doğal ham maddelerle de antibiyotik etki elde etme çabaları mevcuttu. Örneğin Ürdün'de bulunan özel bir tür toprak olan "kırmızı toprak," antibiyotik benzeri etkisi sebebiyle çok eski zamanlardan beri rağbet görmüş olup, cilt enfeksiyonları gibi durumlar için günümüzde dahi kullanılmaktadır. Kırmızı toprak üzerine yapılan araştırmalarda, bu toprağın çeşitli aktinomiset türleri içerdiği tespit edilmiştir.⁶ Nitekim mikrobiyolog ve biyokimyager Selman A. Waksman ve ekibi de 1940'ta, yine topraktan izole ettikleri bir aktinomiset türüne *Actinomyces antibioticus* (sonrasında *Streptomyces antibioticus*) adını vermiş, bu mikroorganizmadan elde ettikleri antibiyotik maddeyi de aktinomisin olarak adlandırmıştır.⁷

"Antibiyotiklerin babası" olarak anılan Selman A. Waksman'ca (1888-1973) "canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmalarını

inhibe ve hatta imha etme kapasitesi olan madde[ler]" şeklinde tanımlanan antibiyotiklerin klinik kullanım ve endüstriyel üretimi ise XX. yüzyılda başlamıştır.⁸ Bu retrospektif çalışmada, XX. yüzyılın "en çok hayat kurtaran" buluşu addedilen antibiyotiklerin ilk örneği olan penisilinin 1925-1950 dönemindeki in vitro keşfi, hayvanlar ve nihayet insanlar üzerindeki ilk topikal ve sistemik in vivo tatbikleri, II. Dünya Savaşı sırasında askerî bir koz ve siyasi bir araç olarak gayritıbbi istimleri ve savaşın bitiminden sonra dünya genelinde klinik kullanıma girişi gözden geçirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da kaydedilen safahata dair genel uluslararası literatür taranırken, penisilinin Türkiye'ye gelişiyle ilk yerli kullanım ve üretim örnekleri ise dönemin gazete haberleri ve ulusal bilimsel yayınlar ışığında değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

PubMed ve ScienceDirect gibi veri tabanları ve çeşitli bilimsel dergilerin arşivleri ilgili anahtar kelimelerle tarandıktan sonra elde edilen sonuçlar, keşfe dair orijinal klinik yayınlar ile birincil gözlemcilerin sürece dair deneyimlerini paylaştıkları makaleler merkezde tutularak ve dönemin şahitlerinin yayımlarından oluşan ikincil kaynaklar -birincil kaynaklarla çapraz okuma ve karşılaştırmalar yapıldıktan sonra- değerlendirmeye alınarak kaynak olarak kabul edilmiştir. Penisiline dair ilk ulusal tıbbi yayınlar ise Milli Kütüphane Kataloğu aracılığıyla ve 1930-1960 yılları arasını kapsayacak şekilde araştırılmış, penisilinin ülkemize gelmeden önceki ve geldikten sonraki süreçte yayımlanan tıbbi makaleler incelenmiştir. Ulusal gazeteleri temsilen Cumhuriyet gazetesinin 1930-1960 yılları arasında penisilini ve antibiyotikleri konu alan yazıları Beyazıt Devlet Kütüphanesi dijital arşivlerinden listelenmiş, daha sonra ilgili yayınlar basılı arşivden edinilerek incelemeye alınmıştır. Dönemin tıbbi makaleleri ve gazete haberlerinde, yıllara göre yayınların içeriği ve penisiline dair vurguladıkları özelliklerin değişimi, penisilin kullanımı neticesinde ortaya çıkan gelişmelere (penisilin direnci) paralel bir şekilde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

MODERNİTEDE PENİSİLİNE DOĞRU İLK ANTİMİKROBİYAL ADIMLAR

Geç XIX. ve Erken XX. Yüzyılda Antimikrobiyal Deneyler ve Kliniğe Giren Önemli Ajanlar

Küf Mantarları

Antibiyotiklerin keşfinden önceki elli yıl süresince, bu keşiflere varan yolu hazırlayan birtakım önemli gelişmeler yaşanmıştır. Belirtildiği üzere küflere yara tedavisi gibi amaçlarla daha bin yıllar öncesinden başvurulmuş olmakla birlikte, bu gibi (mikro) organizmaların diğerleri üzerindeki inhibe edici etkisi XIX. yüzyıl sonlarında modern mikrobiyolojide özellikle fark ve tetkik edilen bir olgu olmuştur.^{1,9,10} Örneğin 1871’de Joseph Lister, küf mantarı ile kontamine olan idrar örneğinde bakterilerin çoğalmadığını; 1877’de Louis Pasteur, küfün şarbon patojeninin aktivitesini durdurduğunu; 1897’de ise E. Duchesne, küf mantarı varlığında koli basilinin çoğalamadığını gözlemlemiştir.¹¹ 1874 yılında William Roberts, 1876’da ise John Tyndall, sıvı besiyerinde *Penicillium glaucum* varlığının bakteriyel inhibisyon sağlayabileceğine dair bulgularını yayımlamıştır.^{1,11-13} Yine 1878’de Sir John Burdon-Sanderson, hava ile kısa süreli temas hâlinde sıvı besiyerlerinde bakteri sayısındaki artış ile doğru orantılı kesiflikte bir bulanıklık oluştuğunu, fakat temas süresi besiyerinde *Penicillium* küfleri üreyene dek uzatılırsa, bu bulanıklığın, yani bakteri sayısının azaldığını gözlemlemiştir (Bilindiği üzere, sıvı besiyerlerinde bakteri proliferasyonu arttıkça bulanıklık da artar ve bunun tersi de geçerlidir.). Ne var ki bu deneyden *Penicillium* küflerinin kültür ortamında bakteriyel proliferasyonu engelleyici bir etkisinin olabileceği sonucuna ulaşırsa da araştırmalarına devam etmemiştir.^{1,11,14}

Bakteriyel Antibiyotikler

Tarihte bir hastanede kullanılmak suretiyle klinik bir antibiyotik sayılabilecek ilk madde, *Pseudomonas aeruginosa* tarafından üretilen, Emmerich ve Löw tarafından izole edilmiş olan piyosiyanazdır. Emmerich ve Löw, antienfeksiyöz etkisini fark ettikleri piyosiyanazı bazı enfeksiyonlara karşı kullanmış ve

aldıkları sonuçları 1899 yılında yayımlamışlardır. Ne var ki bu sonuçların pek tutarlı olmayışı ve piyosiyanazın yüksek toksisitesi bu çalışmaların sürdürülmesine neden olmuştur.¹

Sülfonamidler

XX. yüzyıl başlarında geliştirilen diğer bir grup antibakteriyel ajan ise klasik antibiyotik tanımının dışında kalsalar da, sülfonamidlerdir. İlk sülfonamid olan prontosil, 1932 yılında Alman ilaç şirketi Bayer’de Gerhard Domagk önderliğinde çalışan bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Domagk, prontosil ile yürüttüğü in vivo ve in vitro klinik araştırmaların sonuçlarını 1935 yılında yayımlamıştır. 1936 yılında Domagk ve ekibi, prontosili streptokok enfeksiyonlarına karşı kullanmaya başlamıştır. Sülfonamidlerin, oldukça toksik olsalar da lohusa humması ve gazlı gangren gibi ölümcül bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Bu başarısından ötürü Domagk, 1939 yılında Nobel Tıp Ödülü ile taltif edilmiştir.¹⁶ Başta Alman hükümeti tarafından bu ödülü kabul etmesine izin verilmese de II. Dünya Savaşı’nın ardından 1947’de madalyasını teslim almıştır.¹⁶

Sülfonamid, hâlihazırda boya endüstrisinde yıllardır kullanılmakta olduğundan, Bayer tarafından patentlenememiştir. Bu durumda Bayer sülfonamid için değil, onun prekürsörü olan prontosil için patent almıştır. Patentlenemediği için oldukça ucuz olan sülfonamid, zaman içinde birkaç küçük modifikasyonla birçok ilaç şirketi tarafından üretilmiş, 1945 yılına kadar 5.000 kadar sülfonamid türevi ilaç imal edilmiştir. Bu çok yaygın kullanım nedeni ile neredeyse tüm dünyada sülfonamide karşı hızla bakteriyel direnç gelişmiştir.^{1,15} Kimi kaynaklara göre Alman üretimi bu antibakteriyel ajan, Alman bilim adamlarının penisilin üzerinde çalışmaya gerek görmemelerine ve böylece bu konuda geri kalmalarına da sebep olmuştur. Bu ihmalin, Almanların II. Dünya Savaşı’nı kaybetmesinde de oldukça etkili olduğu öne sürülmüştür-zira 1940’larda savaş demek yara, tedavi edilemeyen enfekte yaralar ise verilecek askerî kayıp nedeni ile kaybedilecek bir savaş demektir.¹⁷ Klasik “antibiyotik” tanımına göre antibiyotik maddenin mikroorganizmalar ya da en azından canlı organizmalar tarafından üretilmesi ge-

rektiği için antibiyotikler arasında sayılmayan sülfonamidler, penisilin ve diğer antibiyotiklerin kliniğe girmesiyle birlikte iyice gözden düşmüştür.¹⁵

1930'ların sonunda ise New York'taki Rockefeller Enstitüsünden (bugünkü adıyla Rockefeller Üniversitesi) René Dubos, toprakta bulunan *Bacillus brevis* türü bakterilerden bakterisidal etki gösteren bir madde izole etmiş, bu maddeden de "gramisidin" adını verdiği bir antibakteriyel ajan geliştirmiştir. Yaptığı klinik çalışmalar, bu bileşiğin (sülfonamidler gibi) de sistemik kullanım için fazla toksik olduğunu ve yalnızca topikal kullanım için uygun olacağını göstermiştir.¹⁸

Antimikrobiyal farmakoloji tarihinde sülfonamid ve gramisidin ile yapılan ilk klinik çalışmalar oldukça önemlidir, çünkü bakterilerle kemoterapötik mücadelenin mümkün olduğu bu maddelerin etkileri gözlemlenerek fark edilmiş ve böylece penisilin ve penisilin-sonrası antibiyotiklerle sonuçlanacak araştırmaların önü açılmıştır.¹⁹

"Antisepsi" ve "Antimikrobiyal Kemoterapi" Nosyonlarının Gelişimi

Kemoterapötik ajanlar geliştirme fikrinin tarihi, kimya (kemo-) ile tıbbi (-terapi) birleştirmeyi düşünen ve deneyen Paracelsus'a (1493-1541) kadar dayandırılabilir. Kimyager tabip Paracelsus, hastalıkları etiyojolojiye göre seçilecek birtakım kimyevi maddelerle tedavi etme fikrini savunmuş ve uygulamıştır. Kurşun, demir, arsenik ve cıva gibi maddeleri birer ilaç olarak popülerize etmiş, sifiliz tedavisinde cıvayı kendi hastalarında bizzat kullanmıştır.⁹

Dış ortamdaki mikroskobik patojenlerin etkisiz hâle getirilmesine dair antisepsi düşüncesi, Louis Pasteur'un (Joseph Lister ve Robert Koch'un da önemli katkılarıyla) bazı hastalıkların çıplak gözle görülemeyen birtakım mikroorganizmalardan kaynaklandığına dair "mikrop teorisi"ni ileri sürmesine paralel olarak, yani XIX. yüzyıl sonlarında akıllara gelmiştir. Bilinen ilk modern antiseptik olan fenol, XVIII. yüzyıl sonlarında ham hâlde izole edilmiş olup, 1934 yılında saflaştırılabilmektedir. İlk kez 1860 yılında Almanya'da Dr. Küchenmeister tarafından bir yarayı pansuman etmek için kullanılmış ve yaranın pek enfeksiyon gelişmeden iyileştiği görülmüştür. Daha sonra Joseph Lister, fenolü bir preoperatif anti-

septik olarak kullanmaya başlamıştır. Fenol ve fenolün türevleri günümüzde hâlâ antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılmaktadır.²⁰

Kemoterapi ise antisepsi gibi, fakat bu kez in vitro değil in vivo ortamda, yani insan bedeninde bulunan mikropların etkisiz hâle getirilmesine dair bir fikir olarak gündeme gelmiş olup, "kemoterapi" sözcüğü 1900'lerde ünlü Alman doktor Paul Ehrlich (1854-1915) tarafından -neoplazmik olan kanserin değil- mikrobik olan sifilizin tedavisiyle ilgili olarak türetilmiştir.⁷ Ehrlich, mikropları bedende yerleştikleri yerde vurup öldüren, fakat konak organizmaya (insana) zarar vermeyen birtakım kimyevi "sihirli mermiler," yani kemoterapötik ajanlar keşfetmeyi hedeflemiştir. Bu amaçla 1904 yılında giriştiği sistemik tarama programı kapsamında pek çok kimyasal bileşiği denemiş ve bunlardan "Bileşik 606"nın (arsfenamin, ticari adıyla Salvarsan), o dönemin HIV/AIDS'i sayılabilecek olan sifilize karşı etkili olduğunu görmüştür. Salvarsan, penisilin yaygınlaşana kadar başvurulmuş birincil antisifilitik hâline gelmiş ve mortalitede ciddi bir düşüş sağlamıştır. Ehrlich, mikrobiyal immünolojiye olan katkılarından dolayı 1908'de, Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür.^{1,21}

YİRMİNCİ YÜZYILIN İKİNCİ ÇEYREĞİNDE BİR TIBBİ MİLAT, BİR ASKERİ KOZ VE BİR SİYASİ ARAÇ OLARAK PENİSİLİN

Tıpta Bir Milat: Penisilin'in Alexander Fleming Tarafından In Vitro Keşfi

Tabip, farmakolog ve (mikro)biyolog Alexander Fleming (1881-1955), tifo aşısının mucidi Almroth Edward Wright'ın rehberliğinde Londra'daki St. Mary Hastanesi Bakterioloji Departmanında 1906 yılında başladığı çalışmalarına, 1955 yılındaki vefatına dek devam etmiştir. Kuduz, difteri, tifo gibi hastalıklara karşı yeni geliştirilen başarılı aşılardan yankılarının sürmekte olduğu, bakteriyolojideki büyük atılımlarla karakterize erken XX. yüzyılda, St. Mary Hastanesindeki araştırmacılar da çoğunlukla vaksınasyon, inokülasyon, dezenfeksiyon vb. üzerine çalışmalar yürütmekteydiler.^{22,23}

Fleming'in penisilin öncesi çalışmalarından en önemlisi, lizozimi keşfi ile sonuçlanmıştır. 1921 yılında ağır bir gribal enfeksiyon geçiren Fleming, nazal salgısını bir bakteri kaynağı olarak kullanmış

ve bir Petri kabında kültüre etmiştir. Sonuçları kontrol ettiğinde, mukustan uzakta kolonizasyon gerçekleşirken tam mukus çevresinde bakteri kolonisi gelişmediğini, inhibisyon gerçekleştiğini fark etmiştir. Bunun üzerine diğer vücut salgılarını da aynı yöntemle test ederek, bu olgudan sorumlu maddenin mukus, gözyaşı, tükürük ve deride doğal olarak bulunan antibakteriyel bir enzim olduğunu keşfetmiştir. Fleming, bu maddeye “parçalayıcı (lizo-) enzim (-zim)” anlamında “lizozim” adını vermiş ve bulgularını 1922 yılında yayımlamıştır.^{24,25} Fleming’in bu lizozim tecrübesinin, 1928 yılında o meşhur Petri kabında gördüğü değişiklikleri yorumlamasına, diğer deyişle penisilini keşfetmesine yardımcı olduğu, sonrasında gerek kendisi gerekse yakın çalışma arkadaşları tarafından dile getirilmiştir.²³

Fleming 1928 yılının Eylül ayında ailesiyle beraber çıktığı tatilden döndüğünde, laboratuvar tezgâhının üzerinde ağzı kapalı hâlde bırakmış olduğu Petri kaplarından en üsttekinin öylesine bir göz atmak istemiştir. Yaklaşık bir aylık tatil boyunca laboratuvar tezgâhının üzerinde oda sıcaklığında beklemiş olan bu Petri kabında, inoküle *Staphylococcus aureus* kolonileri bulunmaktaydı. Fleming kapağı açtığı anda gördükleri karşısında şaşırılmış ve “Çok tuhaf!” diyerek çalışma arkadaşlarına da göstermiştir. Ne var ki Fleming’in lizozim tecrübesi ve çalışmaları sebebiyle kendisine ilginç görünen manzara, arkadaşlarını aynı şekilde heyecanlandırmamıştır. Kaptan nereden geldiği belirsiz bir küf mantarı gelişmiş ve daha da ilginç olarak, küf yakınındaki *S. aureus* kolonileri kaybolurken, küften uzaktaki koloniler etkilenmemiş ve büyümüştür. Fleming, civarındaki koloniler üzerinde antibakteriyel etki yaptığını düşündüğü bu küf üzerinde çeşitli çalışmalara girişmiştir. Küfü ayırdıktan sonra kültüre etmiş ve farklı bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini gözlemlemiştir.^{23,26}

Bu mantarın sporlarının Fleming’in laboratuvarındaki Petri kabına nasıl girmiş olabileceğine dair farklı görüşler dile getirilmiştir: Kimileri sporun açık bir laboratuvar penceresinden içeri girmiş olabileceğini ileri sürse de sonrasında bizzat Fleming’in mesai arkadaşlarınınca da belirtilmiş olduğu gibi, bir mikrobiyoloğun penceresini açık bırakması olacak iş değildir.²³ Ayrıca oturduğu yer ile penceresi arasında laboratuvar tezgâhı bulunan Fleming’in, istese dahi

pencere açması çok zordu. Fleming’in çalışma arkadaşlarına göre bu küfün kaynağı, Fleming’in laboratuvarının bir alt katında çalışan alerji uzmanı John Freeman’in araştırma laboratuvarıydı. Nitekim Freeman’in laboratuvarında astım hastalarının yaşadığı yerlerden toplanmış olan çeşitli küfler bulunmaktaydı. Bu laboratuvarda çeker ocak ya da kapalı bir çalışma bölümü yoktu ve Fleming’in kapısı gibi Freeman’in kapısı da daima açıktı. Dolayısıyla büyük ihtimalle bir *Penicillium notatum* sporu, Fleming o meşhur Petri kabına bakteri inoküle ederken alt kat atmosfer yoluyla taşınmış ve kültüre dâhil olmuştu.²⁶ Gerçekten de küfün kaynağına dair bu tahmin daha akla yakındır; zira bir mikrobiyoloji laboratuvarının çalışma prosedürleri göz önüne alındığında, Fleming’in açık bir pencere karşısında bakteri kültürü hazırlaması pek profesyonelce, dolayısıyla makul değildir.

Petri kaplarının küflendiğine şahit olan ilk mikrobiyolog Fleming değildir; fakat bu gözlemin üzerine gidip bu küflerden alt kültürler hazırlayarak çalışmalarını kararlılıkla sürdüren ilk kişi Fleming olmuştur. Fleming, oda sıcaklığında gelişen 8 günlük küf kültürlerinin 1:500 oranında seyreltildikten sonra dahi stafilokokları tamamen inhibe edebildiğini gözlemlemiştir. Öncesinde *Digitalis* bitkisinden üretilen bir ilacın “dijitalin” olarak adlandırılmış olmasından esinlenerek, Fleming de 7 Mart 1929 tarihinde *Penicillium* isimli mantardan elde ettiği antibakteriyel maddeyi “penisilin” olarak tesmiye etmiş ve 10 Mayıs 1929’da, penisilin hakkındaki ilk makalesini yayına göndermiştir.^{19,26}

Fleming, I. Dünya Savaşı’nda tabip olarak görev yaparken, en zorunun enfeksiyonlarla mücadele etmek olduğunun farkına varmıştı. Paul Ehrlich’in geliştirdiği Salvarsan’ın sifiliz üzerindeki terapötik etkisini kendi hastalarında tecrübe ettikten sonra, “sihirli mermi”lerin gerekliliği ve elde edilebilirliği Fleming’in zihnini hep meşgul etmiştir. Fakat Ehrlich’in antisifilitik etkisini kanıtladığı Salvarsan aynı zamanda oldukça toksikti ve bu nedenle pek çok kişiyi de antimikrobiyal kimyasal ajanların sistemik olarak kullanılamayacağı düşüncesine sevk etmişti. Kimi kaynaklara göre, Fleming’in penisilinin sistemik kullanımını denemek konusunda girişken olmayışının en önemli nedeni budur.²⁷

Fleming, aynı metodolojinin bugün de geçerli olduğu ilk küf çalışmasında, küfü eklediği agar besiyerinde dar oluklar açmış, sonra her bir oluğa farklı bakteriler inoküle etmiştir. Küfün içindeki inhibitör madde tüm agara difüze olmuş, bazı bakteriler belirsiz bir büyüme sağlayamadan madde tarafından inhibe edilmiştir. İnkübasyon uzadıkça oluklara en yakın kolonilerin transparan hâle geldiğini, yani tamamen yok olduğunu görmüştür. Bu sayede Fleming, antibakteriyel etkiyi oluşturan maddenin küften olduğunu doğrulamıştır.^{28,29} Bununla birlikte *Escherichia coli* ve *Haemophilus* suşları ise küften etkilenmeden büyümelerini sürdürmüştür.^{26,28,29}

Bu deneyden sonra Fleming, küfteki antibakteriyel maddenin hangi konsantrasyonda inhibe edici etki gösterdiğini saptamaya girişmiştir. Farklı seyreltme oranlarıyla hazırladığı küf çözeltilerini farklı tüplere koyarak, aynı miktarda bakteriyi bu tüplerin her birine inoküle etmiştir. Daha sonra tüplerdeki bulanıklığı analiz ederek (Belirtildiği üzere, bulanıklık azaldıkça bakteri sayısının azaldığı, yani inhibitör etkinin arttığı söylenebilir.), maddenin antibakteriyel etki gösterebildiği konsantrasyon değerlerini tespit etmiştir.²⁸⁻³⁰

Fleming'in bulduğu antibakteriyel maddeyi kendi araştırma laboratuvarlarında üretmeye çalışan diğer bilim insanları başlangıçta başarısız olmuşlardır. Bu nedenle Fleming'in sonuçları muhtemelen yanlış yorumladığını iddia edenler olmuştur. Fakat Fleming buna şöyle yanıt vermiştir: "*Penicillium* cinsi birçok tür içermektedir; hastanemizdeki mantar uzmanı, ilkin penisilini üreten mantarın *Penicillium rubrum* olduğunu söylediğinden, ben de bu şekilde rapor etmişim. Fakat daha sonra birçok uzman, bu mantarın *P. notatum* türüne çok yakın olan özel bir tür olduğu yönünde görüş bildirmiştir." Dolayısıyla Fleming'e göre aynı sonuçları elde edemeyen bilim insanları, muhtemelen aynı tür mantar kullanmıyorlardı. Ayrıca küfün bakterilere etki edebilmesi için onlardan önce büyümesi gerekiyordu. Sonrasında Fleming'in tatilde olduğu 1928 Ağustos'undaki hava sıcaklığının küfün bakterilerden önce büyümesi için elverişli olabileceği tahmininde bulunulmuş ve Birleşik Krallık Meteoroloji Ofisi kayıtlarından 1928 Temmuz-Eylül döneminde Londra'da ölçülmüş hava sıcaklıkları incelenerek, bu tahmin doğrulanmıştır.³¹

1928 yılı Ağustos ayındaki en düşük sıcaklık 20°C iken, en yüksek sıcaklık 25°C olarak kaydedilmiştir. Bu hava şartları, küfün stafilokoklardan önce büyümesi için idealdir.²⁶

Aynı departman ve dönemden meslektaşlarının tanıklıklarının ve kişisel laboratuvar defter kayıtlarının da gösterdiği üzere Fleming, 1928'deki ilk mezkûr gözleminden sonra neredeyse 12 yıl boyunca penisilin üzerinde çalışmaya devam etmiştir.^{23,26} Sonuçta pek yol alamamış olsa da kimyagerlerle iletişim kurarak ve bazı kimyagerleri kendi laboratuvarında görevlendirerek, küf filtresinin içindeki etken maddenin pürifikasyon ve stabilizasyonu gibi problemleri çözmeye çabalamıştır. Hatta yalnızca kendi çalışmalarında didinmekle kalmamış, penisilin üzerine başkalarının yapılacak araştırmalara da bulgularını gizlememek ve isteyen herkese elindeki numunelerden vermek suretiyle destek olmuştur.^{26,31}

Öte yandan, bu kayda değer in vitro çalışmalarına karşın Fleming'in penisilinin sistemik etkilerini pek araştır(a)madığı söylenebilir. In vivo anlamda önce tavşanlarla çalışmış, ne var ki tavşanlar penisilini çok çabuk metabolize ettiklerinden, penisilinin intravenöz veya oral yolla verilmesinin insanlara bir fayda sağlamayacağı kanısına varmakta acele etmiştir. Böylece tavşanlar üzerindeki deneylerinde topikal kullanımda etkili ve güvenli olduğunu birkaç kez gördüğü penisilini, insanlara damardan ya da ağızdan vermeye cesaret edememiştir. Sistemik deneyler yapmayışının diğer bir sebebi de penisilinin inhibitör etkisini göstermesi için saatler gerekeceğini bilmesi olmuştur. Penisilinin tavşan dolaşımında yarım saatten fazla kalamayışı, bunun insanlarda da böyle olacağına inanan Fleming'i klinik sistemik çalışmalara doğru devam etmekten alıkoymuştur.^{24,28,32}

Fleming'in departmanında çalışmış ve o miladî Petri kabını görmüş araştırmacılardan biri olan Cecil George Paine, 1930'da Sheffield Üniversitesine transfer olduğunda, penisilin üzerine kendi klinik araştırmalarını yapmaya karar vermiştir. İlk teşebbüsü penisilini folikülit tedavisinde topikal olarak kullanmak olmuş, fakat uygulama başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Daha sonra göz enfeksiyonlarına yönelmiş ve bir iş kazası sonucu gözleri enfekte olan bir maden işçisi ile konjonktivitten muzdarip iki yenido-

ğani, küf filtratını göze doğrudan uygulayarak başarıyla tedavi etmiştir. Ne var ki Paine, bu bulgularını yayımlamamıştır.³³ Ayrıca bunların hepsi yine topikal kullanım olup, Oxford Ekibi'nin araştırmalarına dek penisilinle insan üzerinde sistemik bir deney gerçekleştirilmemiştir.^{33,34}

Fleming, penisilinın antiseptiklere kıyasla daha avantajlı olmasına dikkat çekmiştir. Karbolik asitten daha etkili olan penisilinın, enfekte yüzeylere doğrudan ve seyreltilmeden uygulandığında toksik ya da muharriş bir etkisi olmadığını göstermiştir.²⁸ Penisilinın ayrıca aynı dönemde hâlâ kullanımda olan sülfonamidlerden de birçok yönden üstün olduğunu ortaya koymuştur. Bu kâşif, sebatkâr laborant kimliğinin yanı sıra son olarak Fleming'in sanatçı bir tarafının da olduğu söylenebilir: Laboratuvarında çalıştığı farklı bakterilerin kültürde farklı renkte pigmentler üretme özelliğini kullanarak, besiyerleri üzerinde olağanüstü resimler yapmıştır. Bakterilerin ideal besiyerlerinin farklı olabileceği ve bu resimleri yapabilmek için kolonilerin tek tek ve renk ayrımını koruyacak şekilde inoküle edilmesi gerektiği düşünülürse, Fleming'in hem teknik hem de artistik hünleri takdire şayandır. Fleming bu çalışmalarını, "Mikrobiyal Resimler" adı altında sergilemiştir.³¹

Oxford Ekibi'nin Çalışmaları

Penisilinın saflaştırılmasının, geliştirilmesinin ve kitlesel ölçekte üretiminin de keşfi kadar önemli olduğu öne sürülebilir. Zira sonrasında bu üç aşama kaydedilemeseydi, penisilin devrimsel potansiyeline karşın Fleming'in laboratuvarından dışarı çıkamayan bir madde olarak ziyan olabilirdi. Sonraki bu üç safhada Oxford Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarından Howard Walter Florey (1898-1968) ve Ernst Boris Chain (1906-1979) çok önemli roller oynamışlardır.

Peki, Florey ve Chain, penisilinle ne zaman ilgilenmeye başlamıştır? Aslında Florey, penisilinden en başından beri haberdardı. Zira 1929 yılında Fleming'in penisiline dair ilk makalesini gönderdiği British Journal of Experimental Pathology dergisinin yayın kurulundaydı ve hatta bu makaleyi gözden geçirmişti. Chain ise doğal antibakteriyel maddelerle ilgili yaptığı geniş literatür taraması sonucunda piyosiyanoz ve penisiline ulaşmıştı. Piyosiyanoz üzerine yaptığı çalışmalar sonuçsuz kalınca penisiline

yönelmişti.¹⁹ Bu ikili, böylece 1939 başlarında, patlak veren II. Dünya Savaşı'yla birlikte oldukça zorlaşan çalışma şartlarında, penisilinın saflaştırılması ve kimyasal yapısı ile ilgili çalışmalar yürütmeye başlamıştır.

Klinik deneyleri için haftada 500 L kadar küf süspansiyonuna ihtiyaç duyan Florey ve Chain, küvetlerde, lazımlıklarda, süt güğümlerinde vb. yerlerde küf büyütme çalışmışlardır (Daha sonraları bu iş için özelleştirilmiş, portatif fermentasyon kapları geliştirilmiştir.). Haftada iki sterlin karşılığında iki kız tutmuş ve sonrasında "penisilin kızları" (İng. *penicillin girls*) olarak anılacak bu kişileri kapları inoküle etmekle ve fermentasyonla ilgilenmekle görevlendirmişlerdir. Nitekim Florey'nin Oxford'daki laboratuvarı, zaman içinde tam bir penisilin imalathanesine dönüşmüştür.¹⁵

Florey ve Chain'in liderliğindeki Oxford Ekibi, penisilin üzerindeki ilk deneysel çalışmasını, 25 Mayıs 1939 tarihinde, sekiz fare ile gerçekleştirmiştir. Patojenik bir streptokok suşu ile enfekte edilen farelerden dördüne penisilin enjekte edilmiş (sistemik kullanım), diğer dördü ise kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Deney sonunda kontrol grubundaki tüm fareler ölürken, penisilin enjekte edilenlerin hepsi iyileşmiştir. Bu sonuçlardan etkilenen ekip, deneylerine farklı hayvan ve bakteri türleriyle devam etmiştir. Elde ettikleri tüm sonuçlar, 24 Ağustos 1940 tarihinde prestijli Lancet'te yayımlanmıştır.³⁵ Bu yayını gören Fleming, Oxford'a giderek ekiple tanışmıştır. Chain tarafından kendisine bir miktar saflaştırılmış penisilin verilmiştir. Fleming daha sonra bu numune ile birtakım çalışmalar daha yapmış ve sonuçlarını 1942'de yine Lancet'te yayımlamıştır.^{19,36} İleriki yıllarda Florey'nin de belirtmiş olduğu gibi, şayet bu ilk deneylerde klasik türden (*Cavia porcellus* türü) kemirgen kobaylar kullanılmış olsaydı, penisilin bu tür üzerinde toksik olduğundan, söz konusu çalışmalar ilerlemeyebilirdi. Fakat farklı kemirgenlerin kullanılması, penisilin serüveninde talihin yaver gittiği anlardan biri olmuştur.³⁷

Penisilinın insan üzerindeki ilk deneysel intravenöz enjeksiyonu, keşfinden ancak 12 yıl sonra, yine Oxford Ekibi'nce, Charles Fletcher tarafından gerçekleştirilmiştir. Terminal dönemdeki bir kanser has-

tası, bu deney için gönüllü olmuştur. 17 Ocak 1941 tarihli ilk enjeksiyonda 100 mg penisilin zerkesilmiş ve hastada birkaç saat sonra titreme ve ateşten başka bir bulgu kaydedilmemiştir. Penisilin insan üzerindeki ilk terapötik kullanımı da yine Dr. Fletcher tarafından, 12 Şubat 1941’de gerçekleştirilmiştir. Albert Alexander adlı bir polis memuru gül budarken elini dikenlere çizdirmiş ve bu yaradan kritik bir sistemik enfeksiyon gelişmiştir. Önceleri hastanın durumunda bir iyileşme görülse de sonrasında ilacın yetersiz olması sebebiyle hasta hayatını kaybetmiştir. Dr. Fletcher gönüllüler üzerindeki araştırmalarına sonrasında da devam ederek farklı uygulama yolları üzerinde çalışmıştır.³⁸

Bu gibi çalışmaların yürütülebilmesi için çok fazla miktarda saf penisiline ihtiyaç duyulmuştur. Fakat sürmekte olan II. Dünya Savaşı gereken penisilin üretimini oldukça zorlaştırmış, geciktirmiştir. Zira Britanya’daki kimya sektörünün önceliği ilaç değil, patlayıcılar için sentetik amonyak, savaş uçakları için yüksek performanslı yakıt, savaş malzemeleri için plastik gibi harbî teçhizat üretmek olmuştur. Tıbbi materyal üretiminde ise yeni bir antienfeksiyöz geliştirmek yerine, savaş yaraları için bilindik antiseptikleri imal etmek üzerine yoğunlaşmıştır. Britanya’daki bu koşullar altında Florey, 1941 yazında bir meslektaşıyla birlikte o dönemde henüz savaşa dâhil olmamış olan ABD’ye giderek, şansını okyanusun diğer yakasında denemiştir.¹⁵ Burada, ABD Tarım Bakanlığından destek görebilirdi birçok bilim insanı ile iletişime geçmiş, bu etkileşimler çeşitli meyveler vermiştir: ABD’li bilim insanı Andrew Moyer, penisilindeki laktozun sükröz ile değiştirilmesi ve mısır maserasyon sıvısının fermantasyon ortamına eklenmesi ile on kat fazla penisilin elde edilebileceğini göstermiş ve böylece penisilin kitlesel üretimindeki verim artırılmıştır. Ardından, penisilin prekürsörlerinden olan fenil asetik asidin ortama eklenmesi yoluyla penisilin sentez sürecinin hızlandırılacağı fark edilmiştir. Yine daha sonra bazı *Penicillium* suşlarının diğerlerine göre çok daha iyi ürün verdiği gözlenmiştir. Bu suşları bulabilmek için dünyaya çağrıda bulunmuş ve ABD Tarım Bakanlığının Kuzey Bölge Araştırma Laboratuvarına farklı coğrafyalardan toprak, ekmek ve meyve çürükleri gibi maddeler gönderilmiştir. Fakat en etkili madde,

yerel bir meyve pazarından alınan küflenmiş bir kantaluptan (bir tür kavun) elde edilmiştir. Daha sonra bu suş X ışınları ile mutasyona uğratılmış, daha da fazla penisilin üretme kapasitesine sahip yeni bir mutant suş geliştirilmiştir. ABD’de Tarım Bakanlığının yanı sıra bu safahata katkıda bulunan diğer kurum ve kuruluşlardan bazıları şunlardır: Abbott Laboratories; Lederle Laboratories; Merck & Co., Inc.; Pfizer & Co., Inc.; E.R. Squibb & Sons.¹⁵

Literatürde kimi kaynaklarca Oxford Ekibi ile Fleming arasında bir tür çekişme ve soğukluk olduğu ileri sürülmüş olsa da yukarıda nakledilenlere ilaveten, bunun tam tersini bildiren başka birtakım kayıt ve yazışmalar mevcuttur.²⁷ Örneğin, 1942 Ağustos’unda Fleming’in yakın bir arkadaşı streptokokal menenjitte yakalanmıştır. Fleming, Florey’den yardım isteyince, daha önce Chain’in yapmış olduğu gibi, Florey de Fleming’e penisilin temin etmiştir. Hatta elinde kalan son penisilini Fleming’e göndermiş ve nasıl kullanılacağını açıklamayı da ihmal etmemiştir. Penisilin spinal yoldan verilmesi ilk kez bu hastada gerçekleştirilmiş olup, bu yeni yöntemle ilacın etki etme süresi kısaltılmış ve sonuç başarılı olmuştur.³¹

Penisilin kitlesel üretimine yönelik girişimlere, kimyasal yapısına yönelik araştırmalar eşlik etmiştir. Zira mantardan penisilin üretmek hem çok zaman alıcı hem de çok maliyetliydi. Dolayısıyla sentetik penisilin imalatı için organik kimyacılar önderliğinde yoğun bir araştırma sürecine girilmiştir. Chain, Dr. Dorothy Hodgkin ile beraber, Britanya’da penisilin kimyasal yapısı üzerinde X ışını kristalografisi metoduyla çalışmıştır. 1945 sonlarında bu ikili, penisilini özel kılan yapının tiyazolidin halkasına bağlı bulunan ve dört alt birimden oluşan labil yapıdaki beta-laktam halkası olduğunu keşfetmiştir.³⁹ Böylece yarı-sentetik ve sentetik penisilin üretimine giden yolda büyük bir aşama kaydedilmiştir. Fakat kompleks kimyasal yapı nedeni ile penisilin sentezi, ilk kez ancak 1957 yılında, Massachusetts Teknoloji Enstitüsünden John C. Sheehan ve Kenneth R. Henery-Logan tarafından gerçekleştirilebilmiştir.¹⁵

Fleming, Florey ve Chain’in katkılarını özetle tefrik etmek gerekirse, Fleming’in penisilin kâşifi, Florey ve Chain’in ise penisilini laboratuvarından kliniğe taşıyan, böylece onu bir “madde” olmaktan çı-

karıp bir “ilaç” hâline getiren kişiler olduğu söylenebilir. Bu katkılar ayrı ayrı önemlidir; zira var olduğu bilinmeyen bir maddeden ilaç yapılamayacağı gibi, nasıl değerlendirileceği bilinmeyen bir madde de atıl hâlde kalacaktır. Nitekim 1945 yılında bu üç bilim insanı, penisilin keşif ve geliştirilmesindeki münferit rolleri sebebiyle, “fiziyojoloji ya da tıp” alanında verilen Nobel Ödülü’nü paylaşmışlardır.⁴⁰

II. Dünya Savaşı Sırasında Bir Askerî Koz ve Bir Siyasi Araç Olarak Penisilin

Penisilin 1928 yılında Britanya’da (İngiltere, Londra) keşfedilmiş olup, hakkındaki ilk çalışma 1929 yılında yayımlanmıştır.²⁸ Fakat sivil Britanya kliniklerinde penisilin, ilk kez 1 Haziran 1946 tarihinde reçete edilmiştir. Oxford Ekibi’nin penisilini 1939 yılında safılaştırdığı ve 1941-1942 yıllarında ABD’de kitlesel antibiyotik üretimini mümkün kıldığı düşünülürse, penisilin, memleketi Britanya’da ilk kez 1946 yılında reçete edilmesi oldukça ilginçtir. Bu ilginç rötar ise tıbbi değil siyasi nedenlerden ileri gelmiştir. Öyle ki, iyileştirici gücü fark edilen penisilin 1940’ların ortalarına (II. Dünya Savaşı son bulana) kadar yalnızca enfekte askerlere tatbik edilmek üzere bir sır olarak saklanmış, böylece bu gibi bir ilaçtan yoksun düşman Mihver kuvvetlerine karşı, savaşın sonucunu etkileyecek bir koz olarak kullanılmıştır.⁴¹

Penisilin; bilimin, askeriyenin, siyasilerin ve ilaç endüstrisinin ortak gayretleriyle yeni bir ilacın doğuşunun ilk örneğidir. II. Dünya Savaşı, Müttefik Devletler’de penisilinle klinik deneyler gerçekleştirilmesine ve seri üretime geçilmesine bir ivedilik kazandırmıştır.⁴² (Ne var ki Mihver Devletleri başta olmak üzere dünyanın geri kalanının ise bu etkili antibiyotiğe erişimini bilakis tehir etmiştir.) 7 Aralık 1941 tarihinde Japonların Pearl Limanı’na (Hawaii) saldırmasından ve bunun üzerine ABD’nin de savaşa dâhil olmasından sonra, Amerikan ilaç şirketleri penisilin üretimine katkıda bulunmayı kendilerine bir vatani görev addetmiş, daha fazla miktarlarda ve daha kolay yöntemlerle penisilin imal etmenin yollarını aramışlardır. Temel problem, küçük tesislerden seri imalata geçişte yaşanmıştır. Şişeler, tanklar ve kazanlar çok fazla yer kaplarken, bunların her biriyle ilgilenecek çok fazla sayıda işçi çalıştırmak icap etmiştir. Bu bakımdan penisilin üretiminde yaşanan

zorluklar esasen tıbbi değil, teknik zorluklar olmuştur. Pfizer araştırma ekibinden John L. Smith’e göre, “Bu mantar, bir opera sanatçısı kadar kaprisli[ydi]; verimi düşük, izolasyonu zor[du]; özütünü elde etmek bir ölüm, safılaştırma faslı ise felaket[ti]. Üstelik [nihai] analizler de umulan sonuçları vermekten uzak[tı].”¹⁵

Savaşlarda -özellikle de savaşların makine değil insan gücüyle kazanıldığı XXI. yüzyıl öncesi dünyada- hasta askerlerin çabucak iyileşip orduya geri dönmeleri hayati bir önem arz ettiğinden, penisilin Müttefik Devletler için anlamı çok büyüktü. Günümüzde görece kolay tedavi edilebilen hastalıklar arasında yer alan (Ki bu tam da artık penisilin gibi pek çok antibiyotigin mevcudiyeti sayesinde.) bakteriyel hastalıkların, penisilin öncesi dönemde mortalitesi savaşlarınkinden daha yüksek felaketlerdi. Özellikle savaş alanlarındaki kötü, gayrihijyenik koşullar düşünüldüğünde, Müttefikler’in gözünde enfeksiyonlar Mihver Devletleri kadar ciddi bir tehlikeydi-ya da aksine, iki muharip taraf için de geçerli olan bu tehlike taraflardan birince bertaraf edildiğinde ötekine karşı büyük bir avantaj sağlanmış olacağından, bu hastalıklar artık bir fırsat da arz etmekteydi. Nitekim 1941 yılında Müttefikler’ce penisiline dair çalışmaların ve bilgilerin saklanması askerî bir gereklilik olduğuna hükmedilmiş ve aynı yılın sonunda (19 Aralık 1941’de) ABD başkanı Roosevelt tarafından, penisilin hakkındaki bilgilerin sansürlenmesi için bir kontrol merkezi ihdas edilmiştir.¹⁷ II. Dünya Savaşı bitene dek yalnızca Müttefik askerî kuvvetlerinin istifadesine tahsis edilen penisilin nasıl izole edildiğine ya da nasıl kullanıldığına dair bilgiler “devlet sırrı” olarak saklanmıştır. Zaman içinde penisilin varlığına ve etkililiğine dair bilgiler önlemlere rağmen sızınca halktan da talepler gelmeye başlamışsa da ordunun önceliği korunmuş, sivil penisilin kullanımı yalnızca başka türlü tedavi edilemeyecek olan çok önemli vakalarda ve yine birtakım kotalar altında söz konusu olmuştur.^{41,43} Benzer biçimde, savaşın acil ve bencil gerekleri doğrultusunda bilim dünyasında da interdisipliner ve enternasyonel iş birliği ve bilgi paylaşımı gibi teamüller bir yana bırakılmıştır. Örneğin, Avrupa’da penisiline olan ilgi artmaya başlayınca İsviçreli bir bilim adamı Florey’ye yazarak, mantarın kültüründen bir numune is-

temiştir. Fakat Florey, penisilinin Almanlarca öğrenilmesine ve üretilmesine yol açabileceği nedeni ile, istenen numuneyi göndermeyi reddetmiştir.¹⁷

Penisilin üzerindeki bu askerî/siyasi Anglo-Amerikan monopolü, 1942 yılında Almanları, ordularının talebini karşılamak üzere Hoechst Hastanesinde (Frankfurt) bir ekip kurmaya ve penisilin üzerinde kendi çalışmalarına başlamaya sevk etmiştir. Ne var ki bu ekip, penisilinin ideal kültür ortamına dair çok az şey bilmekteydi ve özellikle derin fermentasyon hakkındaki bilgileri yok denecek kadar azdı. 1943'te ekip genişletildi ve bir laboratuvarında küçük şişelerde penisilin üretimine başlanabildi. 1944 yılına gelindiğinde, imalat hacmi yaklaşık 10 milyon birime ulaşmıştı. Almanlar tarafından üretilen penisilin, ilk kez Edenkoben Hastanesinde kritik bir septik mastit vakasında kullanılmış ve tedavi başarılı olmuştur.⁴⁴ Böylece Almanlar da terapötik gücünü bizzat müşahede ettikleri penisilini daha fazla ve daha hızlı üretmenin yollarını aramaya koyulmuşlardır. Ne var ki bu, oldukça geç kalınmış bir keşif ve teşebbüs olmuştur; zira Ocak 1945'te bir ABD sözcüsü tarafından (artık mağlubiyetin arifesindeki Almanya'nın), Hoechst Hastanesindeki çalışmalara kanunen el konduğu duyurulmuştur.⁴⁵

II. Dünya Savaşı yıllarında penisilin yalnızca bir askerî koz olarak değil, bir üstünlük, bir güç göstergesi sayılmak suretiyle bir siyasi araç olarak da kullanılmıştır. Örneğin, 21 Aralık 1943 tarihinde Daily Telegraph, "Tunus'ta hastalanınca Churchill'in hayatını penisilin kurtardı" manşetiyle çıkmıştır. Fakat aslında Churchill'i kurtaran ilaç Alman keşfi olan sülfonamidin bir türeviydi ve devlet başkanlarının düşman üretimi bir ilaçla tedavi olduğu, Britanya halkının duymaması gereken, utanç verici bir olaydı. Bu yüzden söz konusu haber, hayat kurtarıcılık İngilizlerin keşfettiği ilaca hasredilmek, İngilizlerin harbiye gibi tıbbiyede de ne denli hünerli olduğu ima edilmek üzere, kasten yanlış aktarılmıştır.⁴⁴ Benzer şekilde Hitler'in doktoru Theodor Morell, kişisel notlarında, 20 Temmuz 1944 tarihinde "ilgilendiği hasta"sına penisilin verdiğini yazmış, fakat söz konusu hastanın ismini yazmamıştır. Bu hasta çok büyük ihtimalle aynı tarihte başarısız bir Staffenberg suikast girişiminden kurtulan Hitler olmalıdır.¹⁷ Böylece Britanya liderini Almanyalı, Almanya liderini

ise Britanyalı bir ilacın kurtarmış ya da en azından iyileştirmiş olması oldukça ironik bir tarihi gerçektir.

Yine savaş yıllarında ABD'de, Başkan Roosevelt tarafından ulusal imalat envanter ve endüstrisini savaşın icap ve ihtiyaçları doğrultusunda biçimlendirilecek bir resmî daire olarak Harp İmalat Kurulu (War Production Board) ihdas edilmiştir (1942). Savaşta duyulan ihtiyaca göre ülkede imalatına ağırlık verilecek ürünleri belirlemek ve kıt materyalleri tayına bağlamak gibi yetki ve icraatları olan Harp İmalat Kurulu-HİK, 1943 yılında -başta streptokok ve stafilokok enfeksiyonlarına karşı kullanılması planlanan penisilin üretimini de kendi kontrolüne almıştır. Toplam 175 majör Amerikan ilaç şirketi içinden 21 tanesi özenle seçilerek, söz konusu penisilin üretim programına dâhil edilmiştir. Uluslararası arenada Avrupa'yı işgalden kurtarmaya yönelik bir harekât başlatılacağına dair söylentiler kuvvetlendikçe, penisilin üreten bu şirketlere gerekli ham madde ve teknik desteği sağlamak, harekâta hazır olmak isteyen HİK'nin önceliklerinden biri hâline gelmiştir. İş birliği yapılan tüm ilaç şirketlerine, işçilerini daha sıkı çalışmaya teşvik etmeleri, savaşta askerlerin buna ihtiyacı olduğunu afişler ve maaş zarfları içine yerleştirilecek el ilanları gibi yollarla hatırlatmaları talimatı verilmiştir. Örneğin bu el ilanlarından birinde, "Yapmakta olduğumuz bu iş, yaralılarımızı iyileştirmek için acilen ihtiyaç duyulan penisilinin kitlesel üretimine yardımcı olacak." yazarken, bir diğerinde ise "Penisilin askerlerin hayatını kurtarıyor! Ölebilecek olan askerler, eğer siz bu işe kendinizi verirsiniz yaşayacaklar!" şeklinde, kayıtsız kalınması zor bir ihtarda bulunuluyordu (Resim 1).^{41,46}

1944 başlarında penisilin üretiminde büyük bir ivme kaydedilmiştir; öyle ki 1943'te 21 milyar birim olan imalat hacmi, 1944'te 1,7 trilyon birime, 1945'te ise 6,8 trilyon birime çıkmıştır. Ticari üretime Pfizer tarafından olmak üzere, 1 Mart 1944'te Brooklyn'de (New York Şehri) kurulan bir tesiste start verilmiştir.⁴⁷ Daha sonra diğer ilaç şirketleri de seri üretime geçmiş, maliyetler de gerek üreticiler gerekse müstakbel tüketiciler için giderek düşmüştür.^{41,48} Bu "bol-luk" neticesinde ABD hükümeti, 15 Mart 1945 itibarıyla penisilin kullanımını konusundaki tüm sınırlamaları kaldırmış ve çokça aranan antibiyotik sonunda eczanelere girmiştir.



RESİM 1: II. Dünya Savaşı sırasında penisilin üretimine teşvike yönelik posterlerden biri. “Yeni hayat kurtarıcı ilaç penisilin, askerlerin hayatını kurtarıyor! Ölebilecek olan askerler, eğer siz bu işe kendinizi verirsiniz yaşayacaklar!” (Telif hakkı açıklaması: Görsel, Science History Institute tarafından kamusal kullanıma hibe edilmiştir.)

Penisilin ABD tarafından kitlesel üretimi ve II. Dünya Savaşı’ndan sonra tüm dünyaya ihracatı, bazı araştırmacılara göre, ABD’nin son yetmiş yıldır biyomedikal bilimlerdeki liderliğinin en önemli sebeplerindedir. Zira penisilinden önce -ya da II. Dünya Savaşı’na dek- ilaç endüstrisinin lokomotifini Almanya ve Alman teknolojisi idi. Penisilinden sonra ise bayrak ABD tarafından devralınmıştır. Savaştan sonra Anglo-Amerikan dünyanın diğer kutbu olan Britanya da ABD’den öğrendiği metotları kullanarak kitlesel penisilin üretimine başlamıştır.⁴²

PENİSİLİNİN TÜRKİYE’YE GELİŞİ VE İLK YERLİ KULLANIM ÖRNEKLERİ

1945’ten önce penisilin Türkiye’ye ancak deneme amacıyla kullanıma yetecek kadar gelmekteydi; dolayısıyla diğer halklar için olduğu gibi, Türk halkı için de penisilinle tedavi görmek olanaksız gibiydi. 1945 yılı itibarıyla savaş son bulup uluslararası sirkülasyonu üzerindeki ambargo kalkınca, penisilin nihayet Türkiye’ye de ulaşmış ve kliniklerde kulla-

nılmaya başlamıştır. 1930-1950 döneminde genel popülasyonun bilgi kaynaklarından gazetelerde penisilin hakkında çıkan ilk yazı, 23 Ocak 1944 tarihli Cumhuriyet gazetesinin “Sıhî Bahisler” köşesinde “Tıbbın yeni bir mucizesi: Penisilin” başlığı altında yayımlanmıştır. Yazıda penisilin üzerindeki Anglo-Amerikan monopolünden, ilacın henüz Türkiye’ye gelmediğinden ve kullanım alanlarından bahsedilmiştir.⁴⁹ Bir yıl kadar sonra (17 Şubat 1945’te) yine Cumhuriyet’te “Türkiye-Amerika” başlığı altında, bir miktar penisilin Türkiye’ye gelmiş olduğu ve yakın zamanda daha fazlasının da geleceği, Amerikan büyükelçisinden nakledilmiştir.⁵⁰ 10 Mart 1945 tarihinde “Memlekete gelen penisilin” başlıklı bir yazıda, Türkiye’ye doksan milyon ünite penisilin geldiği, bunun üç milyonunun Kızılay’a ayrıldığı, geri kalanının ise Sıhhat Bakanlığına tevdi edildiği bildirilmiştir.⁵¹ Bir ay kadar sonra 5 Nisan 1945’te ise “Halka penisilin nasıl verilecek?” başlığı altında, her ay 500 kutu penisilin geleceği ve bunların Sıhhat Bakanlığının kontrolünde dağıtılacağı duyurulmuştur.⁵² 1945 ve sonraki beş yıl boyunca, Cumhuriyet gazetesinde penisiline ve streptomisine dair reklam metinlerinin de giderek arttığı görülmektedir.

1950 yılına gelindiğinde, penisilin Türkiye’de beş yıldır kullanılmakta olup, Cumhuriyet gazetesinde Türkiye’de bu kez bir antibiyotik fabrikasının tesisine ilişkin haberler yer almaya başlamıştır. Örneğin, 21 Temmuz 1950 tarihli “Şehrimizde [İstanbul] bir penisilin fabrikası kurulması için teşebbüsler” başlıklı yazıda, ABD’li ilaç firması Squibb’in Türkiye’de penisilin-streptomisin fabrikası açmak için yetkililerle görüştüğü ve olumlu yanıt aldığı bildirilmektedir. Bu fabrikanın Maltepe’de kurulması ve tüm Orta Doğu’ya bu fabrikadan penisilin sağlanması öngörülmüştür.⁵³ Yine 1950 yılındaki gazete haberlerinden, penisiline duyulan sorgusuz hayranlığın artık bir miktar azaldığı ve kullanım konusunda dikkatli olunması hakkındaki yazıların artmaya başladığı görülmektedir. Örneğin, 6 Ağustos 1950 tarihli “Olur olmaz şey için penisilin kullanmayın, pişman olursunuz!” başlıklı yazıda, gerekmeden hâllerde penisilin kullanılması halinde mikropların direnç kazanabildiğinden ve bu konuda halkın aydınlatılması gerektiğinden bahsedilmektedir.⁵⁴ Penisiline dair 1930-1950 dönemindeki mevcut

(ve namevcut) gazete haberleri birlikte değerlendirilecek olursa, 1930-1945 yılları arasında penisiline dair o dönemin en önemli gazetesi olan Cumhuriyet'te dahi hiçbir haber olmaması, ilacın Türkiye'de henüz sadece bilim insanlarınca bilinip halk için bir anlam ifade etmemekte oluşuna bağlanabilir. 1945-1950 döneminde ise penisilin nihayet Türk kliniklerine girmiş ve hatta Türkiye'de bir penisilin fabrikası kurulması gündeme gelmiştir. 1950 yılından sonra ise penisilin alerji ve direncine dair kaydedilen artan miktardaki klinik tecrübenin, penisiline duyulan yoğun ilginin gazetelerde dahi sorgulanmasına yol açtığı söylenebilir.

Bilimsel yayınlara bakıldığında ise bu kaynaklarda, gazetelerden çok daha evvel penisiline dair derleme niteliğinde yazıların neşredildiği görülmektedir. Milli Kütüphanenin Türkiye Makaleler Bibliyografyası üzerinden 1923 sonrasındaki yayınların listesi incelendiğinde, penisiline dair ilk yayınlar 1931 yılında Farmakolog dergisinde "Procain Penicillin" ve Pratik Doktor dergisinde "Şarbon Tedavisinde Penicillin" başlığıyla çıkan yazılar olarak tespit edilmektedir. Ne var ki 1931-1945 yılları arasındaki yayınların ekseri uluslararası gelişmeleri özetlemeyi/nakletmeyi amaçlayan derleme ve çeviriler olduğu görülmektedir. Yurt içinde bazı sınırlı kullanımları bildiren yayınlar, ancak istisnai olarak mevcuttur.^{55,56} Nitekim penisilin kıtlığı, 1944-1947 dönemindeki ilgili neşriyatta sık sık vurgulanmıştır.⁵⁷⁻⁵⁹

Penisilin Türkiye'deki klinik kullanımına dair ilk yayınlara 1944 yılından itibaren rastlanmaktadır. 1944'te Dr. Nüzhet Atav, 1933'te yayın hayatına başlayarak ilk Türkçe tıp dergilerinden biri olan fakat yayımlanışı o dönemki imkânsızlıklar nedeni ile 1954'te son bulan (Ocak 2016'dan beri ise Dr. Hakan Ertin, Dr. M. Kemal Temel ve ark. tarafından yeniden çıkarılmakta olan) Anadolu Kliniği dergisine "Bir Otojen Menenjit Vak'asında Penicillin Tatbiki" başlıklı bir yazı göndermiş, başlıktan da anlaşıldığı üzere ilk kez bir menenjit vakasında kullandığı penisilin hakkındaki tecrübesini arz etmiştir.⁶⁰ Atav, bu makalesinde, henüz ayrıntıları pek bilinmeyen bu ilacın kullanım şekilleri hakkında da bilgi vermiş, doz konusunda hâlen bir standart olmadığını, mesela ABD'de İngiltere'ye kıyasla çok daha yüksek dozlar

uygulandığını belirtmiştir. Atav, penisilin menenjit tedavisinde spinal yoldan verilebileceğini, Fleming'in 1942'de, Florey'nin ise 1943'te gerçekleştirdiği uygulamalara dair yayınları okuyarak öğrendiğini de not düşmüştür.⁵⁵

Türkiye'de penisilin ilk askerî kullanımını ise tarihi net olmamakla beraber, Ali Rıza Artunkal'ın Milli Savunma Bakanı olarak görev yaptığı 1941-1946 döneminde (penisilin ambargosunun sürmekte olduğu II. Dünya Savaşı yıllarında) gerçekleşmiştir: Trakya'daki kolordu kumandanlarından General Rüştü Bey'e, hafif bir yüz felci sonrası girdiği koma sırasında beyin apsesi teşhisi konmuştur. Durum Milli Savunma Bakanı Artunkal'a haber verilmiş ve penisilin temin etmenin mümkün olup olmayacağı danışılmıştır. Bunun üzerine Artunkal, savaş sebebiyle devletler arasında bir sır gibi saklanan ilacın İngiliz büyükelçisi aracılığıyla Londra'dan Türkiye'ye askerî uçakla getirilmesini sağlamıştır. Gelen penisilin hastaya, prospektüsünde belirtildiği gibi sulandırıldıktan ve buzdolabında bekletildikten sonra verilmiştir. Komadan çıkan ve iyileşen Rüştü Bey, yine de üç ay kadar sonra tekrar komaya girerek vefat etmiştir.⁵⁶

Türkiye'de ticari penisilin üretimine ise İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi A.Ş. tarafından start verilmiştir. 1955'te Topkapı'daki tesislerine taşınan firma, bir Amerikan şirketi ile yaptığı know-how anlaşması sayesinde yerli antibiyotik üretimini başlatabilmiştir.⁶¹

TARTIŞMA

Penisilin "dünyada en fazla hayat kurtaran ilaç" olarak tavsif edilmiştir ve bu nam yersiz değildir: Savaş yaralanmalarına bağlı ölümler, penisilin sayesinde II. Dünya Savaşı sırasında I. Dünya Savaşı istatistiklerine kıyasla oldukça azalmıştır.⁶² Yanı sıra yine bakteriyel pnömoni gibi tehlikeli enfeksiyöz hastalıklar nedenli mortalite I. Dünya Savaşı'nda %18 iken, II. Dünya Savaşı'nda %1'e kadar inmiştir. Penisilin klinik kullanıma girmesiyle birlikte savaştan sonra da tüberküloz ve sifiliz gibi insanlığın yüzyıllardır çaresizce muzdarip olduğu hastalıklar başarıyla tedavi edilebilir hâle gelmiş, bunlardan kaynaklanan ölümlerin sayısı da hızlı ve esaslı bir şekilde azalmıştır.^{18,42}

Penisilinin ortaya çıkışı biyoteknolojide istisnai, paradigmatik bir değişikliğe yol açmıştır. Örneğin sülfonamidlerin ortaya çıkışı aslında azoik bir boyanın organik kimyacıların elinde daha az toksik bir madde hâline getirilmesiyle olmuşken, penisilinin kitlesel ölçekte üretimi için daha önceleri söz konusu olmayan yepyeni fermantasyon ve üretim teknikleri geliştirilmiştir.¹⁵ Penisilinin keşfi antibiyotik çağının fitilini ateşlemiş, tüm dünyadaki bilim insanlarını yeni antibiyotik ajanlar için arayışlara sevk etmiş, Paul Ehrlich'in hayal ettiği sihirli mermilerin -en azından bakteriyel enfeksiyonlar için- mümkün olduğu inancını güçlendirmiştir.

Ne var ki burada penisilinin birtakım bedellerle birlikte gelmiş olduğunu da not düşmek gerekir: Kimi bakterilerin enzimatik mekanizmalarla penisiline karşı koyabildikleri 1940 yılında dahi bilinmekle birlikte, 1945 dolaylarında kitlesel bir boyut kazanan penisilin üretim ve tüketimi, öncesinde penisiline duyarlı ve böylece bu ajanla alt edilebilecek olan pek çok patojen bakteri türünün penisiline karşı direnç geliştirmesine yol açmıştır.⁶³ Penisilinle gelen başarı, tek hamleyle ilelebet kazanılmış bir zafer olarak değil, muzaffer kalmak için daima uğraş gerektiren bir kısır döngü şeklinde gelmiştir: 1928'den bugüne geçen doksan yıl içinde, bakteriler her yeni antibiyotikten sonra biraz daha güçlenmişlerdir ve insanlık bugün her zamankinden de güçlü kılmış olduğu bu patojenlere karşı mücadeleyi bırakamayacağı bir noktadadır. Yanı sıra henüz alerjenik özellikleri tespit edilmeden önce penisilin, kayda değer sayıda hastada alerjik reaksiyona yol açmış, kimi hastalar, bakterilerden önce bu gibi iyatrojenik bir nedenle kaybedilmiştir.⁶⁴

Penisilinin damga vurduğu 1925-1950 dönemi tıp tarihi ve tıp etiği perspektifinden değerlendirilecek olursa görülecek ilk şey, tıp tarihinde büyük buluşlara dair hikâyeler genellikle tek bir isimle (Fleming) özetlense de bu hikâyelerde rolü yadsınamaz birçok kahraman (Chain, Florey, Fletcher, Paine, Hodgkin, Sheehan, Henery-Logan vd.) daha olduğudur. Penisilin, farklı ülkelerden farklı bilim insanlarının ve hatta devlet adamlarının ve ordu mensuplarının katkıları sonucunda ortaya çıkmış olup, binlerce hayat kurtarmıştır. Ne var ki aynı müdahil aktörlerin, beri-

yanda aynı kurtuluşu başka binlerce hayattan (Mihver Devletleri'nden) esirgeyebileceğini ve esirgediğini de göstermiştir. Üstelik penisilinin bu gayriahlakice selektif temini, ABD gibi ülkelerde savaştan sonra dahi yer yer devam etmiştir; örneğin 1972'ye dek sürmüş olan Tuskegee Sifiliz Deneyi süresince yüzlerce Afro-Amerikalı sifilitik denek, penisilinle tedavi edilebilecekleri tabiplerce bilindiği hâlde "sifilizin doğal seyrini gözlemlemek" gibi bir amaçla tedavisisiz bırakılmıştır. Tüm bu gerçekler ise tıp dâhil tüm dallarıyla bilimin, toplumların içinde bulunduğu konjonktürel, sosyal ve siyasal koşullardan bağımsız seyretmesinin de facto mümkün olmadığını bir kez daha anımsatmaktadır. Patlak veren II. Dünya Savaşı penisilin çalışmalarına ivme kazandırdığı gibi, bu çalışmalar sırasında tıp etiğinin birincil prensiplerinin de askerî ve siyasi hedeflerden sonra, ikincil bir sıraya düşmesine yol açmıştır. Savaş esnasında Müttefik Devletler'ce kurulan ve Müttefik tabiplerce kırıl(a)mayan penisilin monopolü, harp gereklerince anlaşılabilir olsa da tıp etiğince yararlılık ve adalet ilkelereinden topluca sınıfta kalındığı, tasvip edilemez bir tarihi vakiadır.

SONUÇ

Yirminci yüzyıl ilk antipsikotik, ilk antidepresif ve ilk sitotoksik antikanser ilaçlar gibi, pek çok ilaç sınıfının prototipinin tesadüfen keşfedildiği, farmakoloji için çok önemli bir dönemdir.^{7,62} Benzer biçimde, antibiyotikler çağını başlatan ilk ajan olan penisilin de 1928 yılının Eylül ayında, tesadüfen in vitro keşfedilmiştir. Fleming bu keşfini, kapsamlı çalışmalar yürüttükten sonra elde ettiği sonuçlarla birlikte 7 Mart 1929 tarihinde bilim dünyasına duyurmuştur. Fleming, keşfettiği maddeyi sistemik kullanıma hazır hâle getirebilecek biyokimyasal donanım, mikrobiyolojik teknik ve öznel girişkenliğe sahip olmadığından, penisilinin saflaştırılması ve üretim koşullarının geliştirilmesi ise Florey ve Chain başta olmak üzere Oxford Ekibi'nin çalışmaları sayesinde mümkün olmuştur. Akabinde patlak veren II. Dünya Savaşı esnasında yalnızca Müttefik Devletler'in askerî kuvvetlerinin kullanımına arz ve tahsis edilmiş olan penisilin, savaşın sona ermesiyle tüm dünyanın erişimine açılmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Maide Barış, Hakan Ertin; **Tasarım:** Maide Barış, Hakan Ertin; **Denetleme/Danışmanlık:** Maide Barış, Hakan Ertin; **Analiz ve/veya Yorum:** Maide Barış, Hakan Ertin; **Kaynak Taraması:** Maide Barış, Hakan Ertin; **Makalenin Yazımı:** Maide Barış, Hakan Ertin, M. Kemal Temel; **Eleştirel İnceleme:** Maide Barış, Hakan Ertin, M. Kemal Temel.

KAYNAKLAR

- Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (AD 350). *Science.* 1980;209(4464):1532-4. [Crossref] [PubMed]
- Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief communication: mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE. *Am J Phys Anthropol.* 2010;143(1):151-4. [Crossref] [PubMed]
- Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Armelagos GJ, Kolbacher K, Collins K, Cook J, Krafeld-Daugherty M. Tetracycline consumption in prehistory. In: Nelson M, Hillen W, Greenwald RA, eds. *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine.* 1st ed. New York: Springer; 2001. p.219-36. [Crossref]
- Falkinham JO, Wall TE, Tanner JR, Tawaha K, Alali FQ, Li C, et al. Proliferation of antibiotic-producing bacteria and concomitant antibiotic production as the basis for the antibiotic activity of Jordan's red soils. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(9):2735-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Temel MK. [The development of cytotoxic chemotherapeutics in the twentieth century]. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2015;30(2):96-108. [Crossref]
- Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia.* 1947;39(5):565-9. [Crossref] [PubMed]
- Unat EK. [The history of developments in the chemotherapy of infections]. *Yeni Tıp Tarihi Araştırmaları.* 1996-97;(2-3):114-41.
- Moellering Jr RC. Past, present, and future of antimicrobial agents. *Am J Med.* 1995;99(6 Suppl 1):11s-8. [Crossref]
- Kong KF, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS.* 2010;118(1):1-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tyndall J. The optical department of the atmosphere in relation to the phenomena of putrefaction and infection. *Philos Trans R Soc Lond.* 1876;166:27-74. [Crossref]
- Roberts W. XII. Studies on biogenesis. *Philos Trans R Soc Lond.* 1874;164:457-77. [Crossref]
- Sanderson JB. Remarks on the attributes of the germinal particles of bacteria, in reply to Prof. Tyndall. *Proc R Soc Lond.* 1878;26(179-184):416-26. [Crossref]
- Bentley R. Different roads to discovery; prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2009;36(6):775-86. [Crossref] [PubMed]
- Domagk G. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1939. [Link]
- Wainwright M. Hitler's penicillin. *Perspect Biol Med.* 2004;47(2):189-98. [Crossref] [PubMed]
- Alharbi SA, Wainwright M, Alahmadi TA, Bin Salleh H, Faden AA, Chinnathambi A. What if Fleming had not discovered penicillin? *Saudi J Biol Sci.* 2014;21(4):289-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(1):52-7. [Crossref] [PubMed]
- Hugo WB. Phenols: a review of their history and development as antimicrobial agents. *Microbios.* 1978;23(92):83-5. [PubMed]
- Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology.* 2008;82(3):171-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Temel MK. Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi. *BETİM, Sağlık Tarihi Serisi, No: 1.* İstanbul: Pınarbaşı Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015. p.44, 104-6.
- Diggins FW. The true history of the discovery of penicillin, with refutation of the misinformation in the literature. *Br J Biomed Sci.* 1999;56(2):83-93. [PubMed]
- Hare R. The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin. *Med Hist.* 1983;27(4):347-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fleming A. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc R Soc Lond B.* 1922;93(653):306-17. [Crossref]
- Diggins F. The true history of the discovery of penicillin by Alexander Fleming. *Biomedical Scientist.* 2003;47(3):246-59.
- Goldsworthy PD, McFarlane AC. Howard Florey, Alexander Fleming and the fairy tale of penicillin. *Med J Aust.* 2002;176(4):176-8. [Crossref] [PubMed]
- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* 1929;10(3):226-36.
- Sykes R. Penicillin: from discovery to product. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):778-9. [PubMed]
- Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 11st ed. Washington, DC/ABD: American Society of Microbiology; 2015. p.1253-73. [Crossref]
- Hare R. New light on the history of penicillin. *Med Hist.* 1982;26(1):1-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]

32. Koppányi T, Avery MA. Species differences and the clinical trial of new drugs: a review. *Clin Pharmacol Ther.* 1966;7(2):250-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Wainwright M, Swan HT. C.G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Med Hist.* 1986;30(1):42-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Bentley R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect Biol Med.* 2005;48(3):444-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Chain E, Florey HW, Adelaide MB, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet.* 1940;236(6104):226-8. [[Crossref](#)]
36. Fleming A. In-vitro tests of penicillin potency. *Lancet.* 1942;239(6199):732-3. [[Crossref](#)]
37. Waller J. *Fabulous Science: Fact and Fiction in the History of Scientific Discovery.* 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p.308.
38. Fletcher C. First clinical use of penicillin. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6460):1721-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Howard JA. Dorothy Hodgkin and her contributions to biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(11):891-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Fleming A, Chain EB, Florey H. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. [[Link](#)]
41. Quinn R. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *Am J Public Health.* 2013;103(3):426-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Santemeses MJ, Gradmann C. [Circulation of antibiotics: an introduction]. *Dynamis.* 2011;31(2):293-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Shama G. Antibiotics: the BBC, penicillin, and the second world war. *BMJ.* 2008;337:a2746. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Davenport D. The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II? *Med Humanit.* 2012;38(1):55-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Wainwright M. Roger Reid's early contribution to the study of penicillin. *J Med Biogr.* 1996;4(1):14-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. U.S Federal Government. "Penicillin poster from World War II," USU Digital Exhibits, accessed November 26, 2019. [[Link](#)]
47. Bowden ME, Crow AB, Sullivan T. *Pharmaceutical Achievers: The Human Face of Pharmaceutical Research.* 1st ed. Philadelphia: Chemical Heritage Foundation; 2003. p. 220.
48. Arseculeratne SN, Arseculeratne G. A re-appraisal of the conventional history of antibiotics and penicillin. *Mycoses.* 2017;60(5):343-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Saracoğlu K. Tıbbın yeni bir mucizesi: Penicillin. *Cumhuriyet.* 23.1.1944.
50. Türkiye-Amerika. *Cumhuriyet.* 17.2.1945.
51. Memleket gelen pensilin. *Cumhuriyet.* 10.3.1945.
52. Halka penisilin nasıl verilecek? *Cumhuriyet.* 5.4.1945.
53. Şehrimizde bir penisilin fabrikası kurulması için teşebbüsler. *Cumhuriyet.* 21.7.1950.
54. Olur olmaz şey için penisilin kullanmayın, pişman olursunuz! *Cumhuriyet.* 6.8.1950.
55. Atav N. [Application of penicillin in a case of autogenous meningitis]. *Anadolu Kliniği.* 1944;11(4):125-7.
56. Özbay K. *Türk Asker Hekimliği Tarihi ve Asker Hastaneleri.* Cilt 1. İstanbul: Yürük Basimevi, 1976. p.686.
57. Yeğinsu N. [On the outcome of Penicillin use in a case of septic subacute endocarditis]. *Anadolu Kliniği.* 1945;12(2):50-2.
58. Usmen MH. [Penicillin]. *Anadolu Kliniği.* 1946;13(2):81-6.
59. Berkmen Ş. [A synopsis of Penicillin]. *Anadolu Kliniği.* 1945;12(1):35-9.
60. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* online. Erişim: (erişildi: 30.6.2019). [[Link](#)]
61. İbrahim Etem. [[Link](#)]
62. Temel MK. [The 1950s and antidepressive psychopharmacotherapy: history and classification of clinical antidepressants from their prototypes to today]. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics.* 2019;27(2):89-102. [[Crossref](#)]
63. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature.* 1940;146(3713):837. [[Crossref](#)]
64. Wyer SL. Documentation of penicillin allergy in a veterans' hospital. *Aust J Hosp Pharm.* 1997;27(4):296-301. [[Crossref](#)]