

YAŞASIN TAM BAĞIMSIZ LANGERHANS ADACIKLARI!

Fırat AKAT

Dr.Öğr.Üyesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Ankara
akatfirat@gmail.com

ÖZET

Diyabet insülin yetersizliği veya insülin etkinliğinde bozulma ile ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Diyabetin neden oluştuğuna dair bilgilerimiz oldukça yenidir. Laboratuvar tekniklerinin gelişmediği dönemlerde hastaların çok idrara çıkması ve idrarlarında şeker bulunması nedeniyle diyabetin bir böbrek hastalığı olduğu düşünülmüştür. Kanda şeker olduğunun ve insan vücudunda şeker moleküllerinin üretilebildiğinin keşfi tıpta bilimsel yöntemin öncüsü Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak Bernard diyabeti merkezi sinir sisteminde meydana gelen bozulmalara bağlar. Farklı ülkelerden birçok bilim adamı 19. yüzyılın sonlarına doğru farklı ülkelerden birçok bilim adamı pankreasın rolüne işaret eden çalışmalar yaparlar. Hatta bazıları pankreas özütlerini (ekstraktlarını) deney hayvanlarına enjekte ederek kan şekerinin düştüğünü dahi göstermeyi başarmıştır. Romanyalı bilim insanı Nicolae Paulescu pankreas özütüne "pankrein" ismini vererek patentini alır. Ancak buluşun kredisini ve Nobel ödülünü Kanadalı cerrah Frederick Banting ve ekibi alacaktır. Banting, Charles Best, James Macleod ve Bert Collip ortak bir çalışma ile sığır pankreasından insülini saflaştırarak diyabete karşı kullanılabilecek bir preparat geliştirirler. İlk defa 1922 yılında Leonard Thompson adında 14 yaşında bir diyabet hastasına insülin uygulanır ve çocuk iyileşir. Banting ve ekibi insülinde kâr elde etmenin Hipokrat yeminine aykırı olduğunu düşündükleri için insülinin patentini 1\$ karşılığında Toronto Üniversitesi'ne verirler. Toronto Üniversitesi Eli Lilly isimli ilaç firması ile anlaşır. Firma insülini küresel ölçekte üretmeye başlar. Günümüzde insülin üretiminin %90'ı üç adet ilaç şirketi tarafından yapılmaktadır. Rekabetin olmadığı bu alanda insülinin fiyatı 1940'lardaki insülin fiyatından dahi fazladır. Özellikle ilaç piyasasının tamamen serbest piyasaya bırakıldığı ABD gibi ülkelerde insülinin fiyatı inanılmaz yükselmiş durumdadır. Hâlihazırda yüksek olan fiyatları çoğu zaman hastanın karşılaması gerekmektedir. Bu nedenle ABD'de yaşayan diyabet hastalarının önemli bir bölümü doktorun öngördüğü insülin dozunu azaltarak kullanmaktadır. Bu tasarruf çoğu hastaların sağlığına ciddi zararlar vermekte hatta kimi zaman ölümlerine neden olmaktadır. Yaklaşık 100 yıl önce keşfedilen ve ilk kez Amerika'da üretilen bir ilaca Amerikalıların maddi nedenlerle ulaşamaması ancak çılgınlık olarak tanımlanabilir. İnsülin örneği insan sağlığının ilaç tekellerinin insafına bırakıldığında aldığı hali göstermek adına çok kritiktir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, İnsülin, Frederick Banting, Nicolae Paulescu, İnsülinin Patent Hakkı.

LONG LIVE THE FULLY INDEPENDENT LANGERHANS ISLETS!

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disease that is characterized with insulin deficiency or impaired insulin efficiency. Our knowledge related to the mechanisms that cause diabetes is relatively new. Before the modern laboratory techniques, diabetes was thought to be a kidney disease due to the fact that patients urinate a lot and sugar was found in their urine. The discovery that there is sugar in the blood and that sugar molecules can be produced by the human body was made by Claude Bernard, the pioneer of the scientific method in medicine. However, Bernard attributes diabetes to disturbances in the central nervous system. Towards the end of the 19th century, many scientists from different countries conducted studies pointing out the role of the pancreas. Some have even managed to show a decrease in blood sugar by injecting pancreatic extracts into experimental animals. Romanian scientist Nicolae Paulescu patents pancreatic extract, naming it "pancreatin". However, Canadian surgeon Frederick Banting and his team will receive the credit for the invention and the Nobel Prize. Banting, Charles Best, James Macleod and Bert Collip jointly develop a preparation that can be used against diabetes by purifying insulin from bovine pancreas. In 1922, a 14-year-old diabetic named Leonard Thompson was first administered insulin and the boy recovered. Banting and his team gave the patent for insulin to the University of Toronto for \$1 because they thought it was against the Hippocratic oath to make profit from insulin. The University of Toronto makes an agreement with the pharmaceutical company Eli Lilly. The firm begins producing insulin on a global scale. Today, 90% of insulin production is done by three pharmaceutical companies. In this area where there is no competition, the price of insulin is even higher than the price of insulin in the 1940s. Especially in countries such as the USA, where the pharmaceutical market has been completely freed, the price of insulin has risen unbelievably. The already high prices often have to be borne by the patient. For this reason, a significant portion of diabetes patients living in the USA use insulin by reducing the dose prescribed by the doctor. These reductions cause serious damage to the health of many patients and sometimes even causes their deaths. The fact that Americans cannot reach a drug that was discovered about 100 years ago and produced for the first time in America for financial reasons can only be described as madness. The example of insulin is critical to show the state of human health when it is left at the mercy of drug monopolies.

Keywords: Diabetes, Insulin, Frederick Banting, Nicolae Paulescu, Insulin patent.

Ülkemizde diyabet veya şeker hastalığı olarak bilinen “*Diabetes mellitus*” pankreasın insülin hormonunu yeterli düzeyde üretememesi ve/veya üretilen insülinin dokulardaki etkinliğini yitirmesine bağlı olarak gelişen ve kan şekeri kontrolünde bozulmaya yol açan metabolik bir hastalıktır. Vücudun kendi antikorlarının saldırısı nedeniyle (*otoimmün*) tahrip olan pankreas hücrelerinin insülin üretemediği Tip I diyabet [*juvenil* (=0-16 yaş) *diyabet*] hastalığında belirtiler çocukluk çağında ortaya çıkar. Hastalar dışarıdan insülin alamazlar ise hastalığın başlangıcından en geç 1-2 sene sonra hayatlarını kaybederler. Tip II diyabette ise yıllar süren kötü beslenme ve hareketsiz yaşam tarzının getirdiği bir pankreas harabiyeti söz konusudur (American Diabetes Association, 2009). Günümüzde Tip II diyabet, özellikle 2000’li yıllarla birlikte inanılmaz bir artış göstermiştir. Tip II diyabet hastaları başlangıçta dışarıdan verilen insüline muhtaç olmasalar da hastalığın ilerlemesiyle insüline bağımlı hale gelebilirler. Günümüzde dünya genelinde 172 milyona ulaşan diyabetli sayısının 2030 yılında 366 milyona ulaşması beklenmektedir (Wild ve ark., 2004).

Diyabet hastalığının tarihin her döneminde tüm detaylarıyla bilindiğini söylemek zordur. Gelişmiş laboratuvar imkânlarının olmadığı yıllarda bir diyabet hastasını sağlıklı insanlardan ayıran en önemli belirtiler hastanın çok su içmesi (*polidipsi*), çok idrara çıkması (*poliüri*), çok yemek yemesi (*polifaji*) ve buna rağmen kilo kaybetmesidir. Hatta hastalık adını aşırı idrara çıkma özelliğinden almıştır. *Diabetes* Yunanca sifon anlamına gelir. Hastalık ilk kez M.Ö. 1500’lü yıllarda Mısırlılar tarafından fark edilmiştir. Ancak semptomların detaylı açıklanması M.S. 2. yy’da yaşayan Kapadokya’lı hekim Aretaeus tarafından yapılmıştır (Laios ve ark., 2012). Aretaeus diyabeti şöyle tanımlar:

“*Diyabet hastalığında insanın eti ve eklemle-ri eriyerek idrara dönüşür.*” (Bliss, 2017: 20)

Aretaeus’un yazıları 1552 yılına kadar Avrupalılar tarafından bilinmez kalmıştır. Galen ve Hipokrat gibi yıllarca Avrupa tıbbını belirleyen hekimler diyabet ile ilgili pek fazla bilgi aktarmamışlardır. Sağlıklı insanların idrarında bulunmaması gereken glikoz, diyabet hastalarında kan şekerinin çok yükseldiği durumlarda idrara geçer. Eski çağlardan beri diyabetli insanların idrarına çok fazla sineğin üşüştüğü fark edilmiş, buradan hareketle antik çağlarda diyabet için “ballı idrar”, “tatlı idrar” gibi isimler kullanılmıştır (Zajac, 2017: 3). Zamanla hekimler hastalığın tanısını idrarın tadına bakarak koymaya başlamışlardır. Hatta İbn-i Sina (980-1037) diyabetlilerin idrarını buharlaştırmış ve kalıntılarda “bala benzer maddeyi” gösterebilmiştir (Zarshenas ve ark., 2014). Ancak bu maddenin şeker olduğu, hele hele kanda şeker bulunduğu fikri insanlık için hala inanması çok güç bir gerçektir. Kanda şeker bulunduğuna inanmayan bilim dünyası aynı zamanda pankreasın diyabetteki rolünden de habersizdir. Diyabet yüzyıllar boyunca bir böbrek

hastalığı olarak kabul edilmiş ve yapılan ölüm sonrası (*post-mortem*) incelemelerde böbreklerde herhangi bir bozulmaya rastlanmaması hastalığın gizemini çözmediği zorlaştırmıştır.

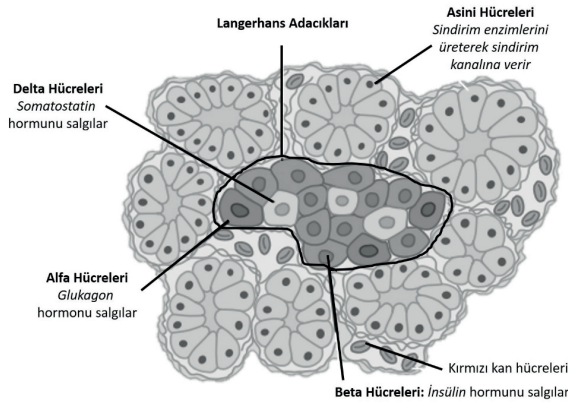
Araştırmaların çehresi Stanley Rossiter Benedict’in (1884 –1936), kendi adıyla anılan Benedict reaktifini kullanarak şeker konsantrasyonunu ölçmeyi mümkün hale getirmesi ile değişecektir (Hirsch, 2018: 1). Günümüzdeki ölçüm tekniklerine kıyasla çok fazla kan gerektiren, ilkel bir yöntem olmakla beraber şeker konsantrasyonunun ölçülebilmesi diyabet alanına önemli katkılarda bulunur. İnsanlık artık kanda şeker bulunduğunu bilmektedir. Tıpta bilimsel yöntemin öncüsü olan Claude Bernard (1813-1878) günlerce aç bırakılan hayvanların kanında dahi şeker bulunduğunu göstererek, karaciğerin glikoz üretebildiğini ve glikojen formunda depolayabildiğini (*glikojenik teori*) gösterir (Young, 1937). Ayrıca glikojenin yapısının bitkilerdeki depo formu nişastadan farklı olduğunu, dolayısıyla hayvanlara özgü bir form olduğunu kanıtlar. Ancak bu öncü keşiflere rağmen Bernard diyabet hastalığının kökenini merkezi sinir sistemine dayandırır. Çeşitli beyin lezyonlarında vücudun glikoz üretme kapasitesinin azaldığını söyler. Buradan hareketle diyabetin bir tür beyin hastalığı olduğunu açıklar (Feldberg ve ark., 1985).

Claude Bernard’ın sadece sindirim enzimleri salgıladığını düşündüğü pankreas ile diyabet ilişkisini gösteren ilk kişi Oskar Minkowski (1858-1931) olacaktır (Kyle ve ark., 2015). Pankreası alınan köpeklerin tuvalet eğitimi- ne rağmen tuvaletini tutamamasından şüphelenen Minkowski köpeğin idrarında glikoz olduğunu gösterir. Bu basit deney metabolizma alanında çalışan ve pankreas üzerinde hipotezleri olan Minkowski’ye ilham kaynağı olur. Pankreası alınan (*pankreatomi*) köpeklerde diyabet geliştiğini bildirir. O güne kadar hiç şüphelenilmeyen bir organın tarih sahnesine çıkışı bilim dünyasında sürpriz etkisi yaratır. Minkowski’nin bulguları kısa sürede Fransa ve Almanya’daki araştırmacılar tarafından da doğrulanır. Minkowski transplantasyon deneyleri ile hipotezini bir kez daha doğrulamayı başarır. Pankreasın bir parçasını keserek karın (*abdomen*) duvarına diken ve orada köklenmesine izin veren Minkowski, geride kalan parçayı çıkardığında diyabetin gelişmediğini gözlemler. Daha sonra karın duvarına eklenen parçayı da uzaklaştırdığında diyabetin geliştiğini gösteren Minkowski artık pankreasın rolünden emindir (Luft, 1989). Gözlemlerini şu hipotezlerle açıklamaya çalışır:

1. Pankreas kan içerisinden geçerken şekeri yok eden bir mekanizmaya sahiptir.
2. Pankreas kana şekeri parçalayan bir enzim verir.
3. Pankreas vücudun başka yerinde üretilen ve şeker metabolizmasını bozan bir zehri (*toksini*) baskılar.
4. Pankreas çeşitli değişimlere yol açan bir iç salgı

üretir ve bu şekerin azalmasına neden olur (bu hipotez doğrulanacak ve iç salgı Ernest Starling (Bayliss ve Starling, 1902) tarafından hormon ismi verilecektir)

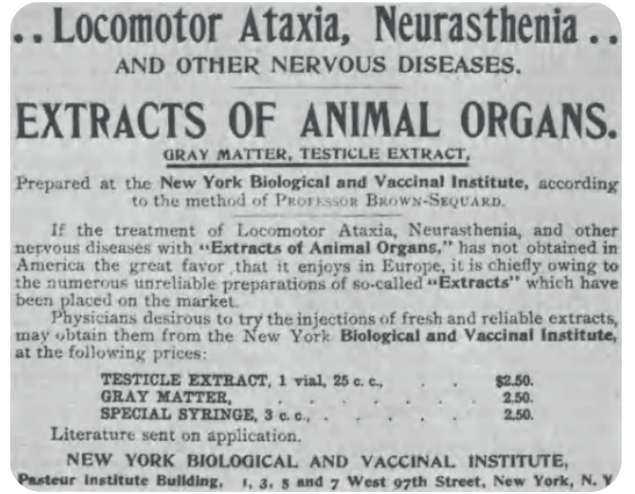
Edouard Hédon (1861-1932) ve Jules Thiruloix (1861-1927) benzer deney modelleri ile benzer sonuçlar bularak Minkowski'yi desteklerler. Gustave Laguesse (1861-1927) iç salgı hipotezini doğru bulur ve iç salgının kaynağının pankreastaki "küçük, düzensiz, parlak sitoplazmalı, poligonal hücreler" olduğunu ortaya koyar. Laguesse bu hipotezini Paul Langerhans'ın 1869'da doktora tezini yaparken keşfettiği hücrelere dayandırmıştır (Sakula 1988). Laguesse bu hücrelere "Langerhans hücreleri" ismini veren ilk kişidir (Bkz. Şekil 1).



Şekil 1. Pankreasın fonksiyonel anatomik görünümü (Hall, 2016: 983 adlı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Ortada bulunan Langerhans adacığının içerisinde bulunan alfa, beta ve delta hücreleri çeşitli hormonları sentezleyerek kana verirler. Asini hücreleri ise sindirim enzimlerini üreterek sindirim kanalına verir. Elbette Laguesse zamanın iptidai teknikleri ile adacıkta farklı tipte hücreler olduğunu fark edememiştir.

Ölüm katılığı (*rigor mortis*) kavramının kâşifi Charles Edouard Brown-Sequard (1817-1893) iç salgı fikrini ayakları yere basan bir teori haline getirmiş, hatta hormonal hastalıklara karşı bir tedavi yöntemi olarak kullanmaya başlamıştır. Brown-Sequard endokrin (*salgılarını kana veren*) salgı, ekzokrin (*salgılarını vücut boşluğuna veren*) bezler ayrımını yapan ilk bilim insanıdır. Ayrıca Sequard çeşitli organ ekstraktlarının saflaştırılarak kişiye enjekte edilmesini öneren "*organoterapi*" akımını başlatmıştır (Borell, 1976) (Bkz. Şekil 2). Sequard pankreasın ezilmesi ile elde edilen sıvının (*ekstraktın*) diyabet tedavisinde kullanılmasını öneren ilk kişi de olmuştur. George Redmayne Murray'ın (1865-1939), 1891 yılında bir tiroit hastasını tiroit ekstraktı vererek tedavi etmesi ile organoterapi akımı daha da güçlenmiştir (Murray, 1891). Ancak diyabet için üretilen pankreas ekstraktlarında başarı sağlanamamıştır. Sonuç alınamaması ve yapılan otopsilerde pankreasta gözle görülebilir bir harabiyete rastlanmaması pankreas ile diyabet arasındaki ilişkiyi tekrar tartışmaya açacaktır.



Şekil 2. İlanda Profesör Brown-Sequard'ın yöntemine göre, New York Aşı Enstitüsü tarafından hazırlanan hayvan organ ekstraktlarının (testis ve gri cevher) iyi geldiği hastalıklar ve ekstraktların fiyatları bulunmaktadır (Medvei, 1982:302).

1899 yılında Leonid V. Sobolev (1876-1919) Langerhans adacıklarının pankreasın diğer yapılarından bağımsız olduğunu ve karbonhidrat metabolizmasını kontrol ettiğini deneylerle göstermiştir (Van Beek, 1958). Ek olarak, daha detaylı otopsiler yapmış; 15 diyabetik vakada adacıkların azaldığını kanıtlamayı başarmıştır. Sobolev'in post-mortem bulguları Eugene Opie'nin (1873-1971) gerçekleştirdiği otopsiler ile desteklenmiş, adacıkların bağımsız bir salgı bezi olduğu anlaşılmıştır (Kidd, 1971).

Beş farklı araştırmacı 1900-1921 yılları arasında "*varlığı hipotezlenen adacık hormonunun*" keşfine çok yaklaştırmıştır. Hatta 1909 yılında ilk kez Jean de Meyer bu meçhul hormon için "*insülin*" ismini önermiştir (Diem ve ark., 2022).

Eugene Gley (1857-1930), John Rennie (1865-1988), Thomas Fraser (1872-1951) ve en önemlisi Nicolae Paulescu (1869-1931) birbirlerinden bağımsız olarak pankreas ekstraktı enjeksiyonu ile deney hayvanlarında diyabeti iyileştirici etkiler gösterebilmişlerdir (McHardy ve Petrie, 2020: 73). Hatta Paulescu 10 Nisan 1922 yılında Romanya Sanayi ve Ticaret Bakanlığı'na başvurarak pankreatin (*pancreine*) adını verdiği hormonun üretim yöntemi için patent almıştır (Patent no. 6254) (Drury, 1972).

Bilim dünyası 20. yüzyılın başında onlarca ülkeden sayısız bilim insanı ve laboratuvarın maddi ve manevi katkıları ile glikoz metabolizması ve diyabet konusunda deyim yerindeyse bitiş çizgisine çok yaklaştırmıştır. Ancak bitiş çizgisi 1891 yılında Kanada'nın Ontario eyaletinde doğan Frederick Banting adında bir köylü çocuğu tarafından geçilecektir. Dindar bir çiftçi ailenin beş çocuğundan en küçüğü olan Banting babası tarafından din adamı olmaya yönlendirilse de ısrarlarına dayanamayan babasını ikna ederek Toronto Üniversitesi'nde 5 yıllık tıp eğitimine başlar (Woodward ve ark., 2008:

263-265). O yıllara kadar usta çırak ilişkisinin ötesine geçemeyen tıp eğitimi 1890'larda dünya genelinde bilimsel yöntem ile donatılarak modernize edilmektedir. Toronto Üniversitesi bu değişimin öncülerindendir. Çağına göre bilimsel yanı kuvvetli bir eğitim alan Banting 1916 yılında cerrahi uzmanlığını da tamamlayarak Birinci Dünya Savaşı'na hekim olarak katılır. Koluna isabet eden şarapnel parçası ile 27 Eylül 1918'de ağır yaralanır. Doktorlar kolunu kesmek istese de Banting'in razı olmadığını ve kendini iyileştirdiğini biliyoruz. Fedakârlıkları nedeniyle "Askeri Haç (*military cross*)" ile ödüllendirilir. Savaş dönüşü çeşitli kliniklerde geçici sürelerle çalışır ancak tam anlamıyla dikiş tutturamaz. En son Ontario'da bulunan Western Üniversitesi'nde anatomi ve cerrahi dersleri verirken kendisinden diyabet ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili bir ders istenir. Dersi hazırlarken konuya ilgi duymaya başlayan Banting fikirlerini fizyoloji kürsüsü başkanı F.R. Miller'a açar. Miller, Banting'e karbonhidrat metabolizması konusunda uzman olan John James Rickard Macleod'a gitmesini tavsiye eder (Bliss, 2017: 51-52). Banting Kasım 1920'de Macleod'un yanına gider. Macleod hala Claude Bernard'ın izinden gitmekte, beyinde glikoz metabolizmasının kontrolü ile ilgili bir bölüm aramaktadır. Banting ona pankreası daha iyi ekstrakte ederek elde edilecek maddenin diyabete çözüm olacağına dair görüşünü aktarır. Macleod, Banting'in fikrini beğenmediği gibi, metabolizma ve diyabet ile ilgili bilgisini de yetersiz bulur. Banting'in bilgisi gerçekten de yetersizdir¹¹. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunu incelemediğini biliyoruz. Ayrıca İskoç ve varlıklı bir aileden gelen Macleod, Banting'in köylü mizacından da rahatsız olur ve onu kibarca reddeder. Laboratuvarın yoğun olduğunu "belki gelecek yaz" müsait olabileceğini söyleyerek Banting'i atlatır. Banting geçen süre zarfında Macleod'a çokça mektup yazar ancak olumlu cevap alamaz. Mart ayı geldiğinde pes eden Banting diyabet araştırmasını bırakarak, Kuzey Kutbu'na yapılacak bir geziye hekim olarak katılmayı düşünmeye başlar. Hatta daha sonraları bu konuda yazı tura attığını, beş atıştan üçünün kurtup gezisi lehine olduğunu ve kararını ancak bu şekilde verebildiğini söyleyecektir. Başvurusunu yapar ancak sonradan gezide doktora ihtiyaç kalmadığını öğrenir (Woodward ve ark., 2008: 272). Tam bu sırada Macleod yaz tatili için ülke dışına çıkmaya karar verir. Ülke dışında olduğu sürece laboratuvarı ve öğrencileri ile ilgilemeyecek birilerine ihtiyaç duymaktadır (Rosenfeld, 2002). Banting için aranan fırsat bulunmuştur. Plana göre öğrencilerden Charles Best ve Clark Noble birer aylık sürelerle Banting'e yardım edecek, Banting de bu sayede deneylerini yürütebilecektir. İlk ay kimin geleceği yine yazı tura ile belirlenir. Charles Best ilk ay gelmekle görevlendirilir. Çalışmalar hızlanınca Best kalmaya devam eder ve Noble laboratuvara hiç gelmez (Bliss, 2017: 58). Banting'in hedefi tıpkı daha önce diğer araştırmacıların öngördüğü gibi pankreas ekstraktları elde ederek bunları diyabet tedavisinde kullanmaktır. Banting bu eks-

trakta "isletin" adını verir. Bazıları umut vaat etse de çok sayıda köpek üzerinde yaptıkları denemelerin çoğu iyi sonuçlar vermez. Banting çok miktarda köpektan veri alabilmek adına neredeyse tüm servetini köpek temini yolunda harcar. Best ile birlikte geceli gündüzlü bir çalışma içerisine girerler (Bkz. Şekil 3).



Şekil 3. Charles Best (solda) ve Frederick Banting (sağda) deney yaptıkları laboratuvarın çatısında görülüyor.

Yaz mevsiminde laboratuvar çok sıcak olduğu için deney yaptıkları köpekleri sık sık çatıya çıkarmak zorunda kalıyorlardı (<https://www.sciencehistory.org/historical-profile/frederick-banting-charles-best-james-collip-and-john-macleod> sitesinden alınmıştır).

Tatilden dönen Macleod verileri inceler. Olumlu yönde bazı veriler olsa da deneylerin daha fazla köpeklerle ve daha uzun sürelerde tekrarlanması gerektiğini söyler. Ancak köpek pankreasından elde edilebilen "isletin" miktarı çok sınırlı olduğu için deneylerin uzun dönem sürdürülebilmesi ve tekrarlanması oldukça zordur. Çık-maza girmiş gibi gözükten deneyler Banting'in aklına gelen bir fikirle yeniden yoluna girecektir. Banting anne karnındaki fetüsün pankreasında erişkine kıyasla oransal olarak daha fazla adacık olduğunu öne süren bir histoloji makalesinden esinlenerek yeni doğan sığırlar ile çalışmaya karar verir. Best ile birlikte mezbahadan aldıkları sığırlardan elde edilen "isletin" köpeklere uygulanır. Sonuç tam da istenildiği gibidir. Miktar sorunu da böylelikle aşılmış olur (Gündoğan, 2009: 80-81). 1921 yılında kimya konusundaki uzmanlığı ile bilinen Bert Collip'in de takıma katılması ile ekstraktlar daha kararlı ve saf hale getirilir (Noble, 1965). Köpekler uzun süre yaşamaya başlayıp sonuçlar tekrar edilebilir hale gelince Macleod çalışmayı sahiplenmeye başlar. İşe "isletin" ismini "insülin" olarak değiştirerek başlar. İsim Latince adacık adına gelen insula'dan türetilmiştir (Woodward ve ark., 2008: 277).

11 Ocak 1922 insanlık açısından tarihi bir gündür. 14 yaşında geri döndürülemez bir ölüm fermanı ile yaşa-

¹¹ Banting'in notları arasında diyabet kelimesinin "diabetes" diye çoğu kez yanlış yazıldığı, çeşitli başka hataları nedeniyle konuya yabancı olduğu anlaşılmaktadır (Bliss, 2017: 50).

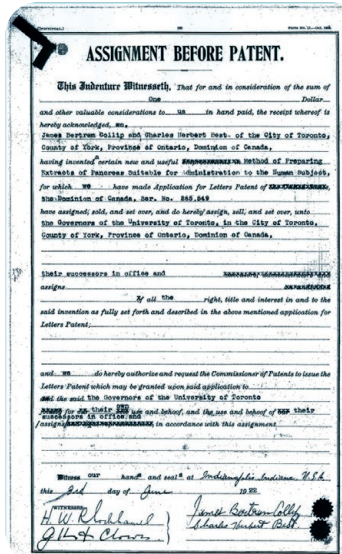
yan Tip I diyabet hastası Leonard Thompson ilk insülin tedavisi alan insan olacaktır⁽²⁾. Tedavi başlangıçta sonuç vermese de Collip'in daha yüksek saflıkta ekstrakt elde etmeyi başarması ile Thompson kurtulur. Thompson 13 yıl daha yaşayacak ve zatürreden hayatını kaybedecektir (Markel, 2013). Thompson'un pankreası hala Toronto Üniversitesi'nde saklanmaktadır (Bkz. Şekil 4).



Şekil 4. İnsana uygulanan ilk insülin (Solda). Orta da 14 yaşında diyabetten dolayı perişan hale gelmiş Leonard Thompson annesinin kucağında görülüyor (15 Aralık 1922, 7 kg). Sağda ise tedaviden sonra normal kilosuna ulaşan sağlıklı hali (15 Şubat 1923, 15 kg).

Elde edilen başarı küresel ölçekte inanılmaz bir etki yapar. Binlerce insan çocuklarını alarak tedavi için Toronto Üniversitesi'nin yolunu tutar. Maalesef Macleod'un laboratuvarı herkese yetecek kadar insülin üretecek kapasiteye sahip değildir. Tedavisine başlanan çocuklardan bazıları tekrardan komaya girer, hatta ölenler dahi olur (Woodward ve ark., 2008: 279).

Tam bu sırada Eli Lilly isimli ilaç firması Toronto Üniversitesi ile temasa geçer. Firma insülini kitlesel düzeyde üretmek üzere patentini almak istemektedir. Banting ve ekip arkadaşları insülinin patentini sadece 1 dolarlık sembolik bir ücret ile Toronto Üniversitesi'ne devrederler (Bkz. Şekil 5). Banting sonraları insülinde para kazanmanın Hipokrat yeminine aykırı bir davranış olduğunu, insülinin herkesin malı olduğunu söyleyecektir.



Şekil 5. İnsülin'in patentinin 1 dolara Toronto Üniversitesi'ne verildiğini gösteren imzalı belge. İlk belgede Collip ve Best'in imzası bulunmaktadır. Daha sonra Banting ve Macleod da eklenmiştir (Hegele, 2017).

2 Banting ve Best toksik olmadığını kanıtlamak adına yeni preparatı öncelikle kendilerinde denemişlerdir.

Kendisini trilyoner yapabilecek bir patenti elinin tersi ile iten Banting'in son kahramanlığı bu olmayacaktır. İkinci Dünya Savaşı öncesinde savaş tehlikesinin yaklaştığını gören Banting pilotların G kuvvetine karşı mukavemetini arttıracak G-Suit adlı özel bir giysi üzerine çalışmaya başlar (Bliss, 2017: 255). 1941'de askeri bir görev için İngiltere'ye giderken bindiği savaş uçağının düşmesi sonucu hayatını kaybeder. Ölmeden önce enkazdan pilotu çıkartmış, ilk müdahalesini yaptıktan sonra fenalaşarak hayatını kaybetmiştir (Stevens, 2006: 41-43).

26 Ekim 1923 yılında Banting ve Macleod Nobel ödülüne layık görülür. Ancak Banting Best'in dahil edilmesine çok sinirlenerek ödülü reddetmeyi düşünür. Arkadaşları tarafından ikna edilen Banting ödül parasını Best ile paylaşır. Bunun üzerine Macleod da parayı Collip ile paylaşacağını ilan edecektir (Shampo ve Kyle, 2006). Ne var ki, Nicolae Paulescu'nun patentini de ortaya koyarak yaptığı itirazlar kabul edilmeyecek ve Paulescu ödüle ortak edilmeyecektir (Drury, 1972). Bilim tarihçilerinin önemli bir kısmı Paulescu'nun ödülle en azından ortak edilmemesinin hatta insülinin ilk patentini alan kişi olarak takdim edilmemesinin oldukça adaletsiz olduğunda birleşmektedir (Murray, 1971) (Bkz. Şekil 6). Paulescu'nun saflaştırdığı ürünü kitlesel miktarlarda üretecek fırsatı elde edemeyişi, Banting ve ekibinin ise Eli Lilly firmasının katılımı sayesinde ilacı kitlesel ölçekte üretebilmesinin Nobel ödülündeki terazinin yönünü belirlediği düşünülmektedir.



Şekil 6. Nobel ödülüne haksız yere dahil edilmeyen Paulescu ülkesi Romanya'da hak ettiği takdiri görmektedir. Şekilde Paulescu'nun yer aldığı bir hatıra pulu görülüyor.

Her ne kadar Banting "yüce gönüllü" bir hareket ile insülinde para kazanmayı reddetse de insülin bir kere ilaç firmalarının kontrolüne girmiştir. Eli Lilly firması uzun yıllar boyunca insülinin üretim tekeli elinde tutar. Daha sonra Lilly firmasına Novo Nordisk ve Sanofi firmaları eklenir. Günümüzde dünya çapında üretilen insülinin %90'ı bu üç firmadan birisi tarafından üretilmektedir (Luo ve ark., 2015). İnsülin gibi biyolojik olarak aktif bir molekülün üretimi sıradan kimyasal ilaçla-

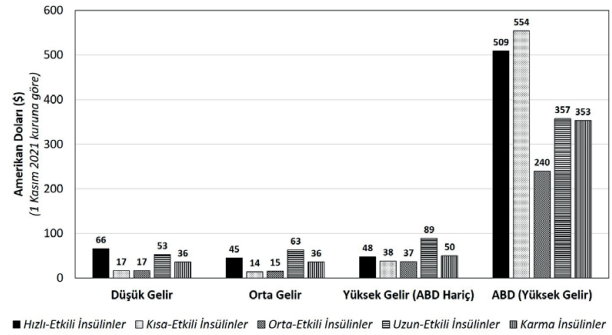
ra göre daha zordur. Üretici firmanın ürettiği insülinin saflığını bir sürü test ile kanıtlama zorunluluğu bulunmaktadır. Çoğu ilaç firması bu zorlukları nedeniyle insülin pazarına girmek istememektedir. Ek olarak, tekeli elinde bulunduran firmalar gerekliliği tartışılan yenilikler ile yeni patentler alarak, insülin patentinin kamuya açılmasına engel olmaktadır (Greene ve Riggs, 2015).

İnsülinin ilk üretilmeye başladığı yıllarda tipik 100 ünitelik bir kısa-etkili insülinin fiyatı 1 \$'dır (*enflasyon göz önüne alındığında günümüzün 15 \$'ına karşılık gelir*). Bu fiyat, 1940'larda üretim maliyetlerinin düşmesi ile 20 sentin altına da inecektir (*günümüzün parasıyla yaklaşık 3\$*) (Fralick ve Kesselheim, 2019). Son yirmi yıllık zaman zarfında insülinin (100 ünitelik) fiyatı özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde inanılmaz bir artış göstermiş ve 18 \$'a ulaşmıştır (Luo ve ark., 2015). Genellikle bu doz 70 kilogramlık bir diyabetli hastaya iki günden az bir süre yetmektedir. Ek olarak, günümüzde hastaların çoğu aynı zamanda uzun etkili insülin preparatlarına da ihtiyaç duydukları için ödedikleri miktar katlanmaktadır. Kamu bütçesinden karşılanırsa dahi ilaç firmalarına haksız bir kazanç sağlayan bu artış Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık sisteminin insanlık dışı organizasyonu nedeniyle daha da dramatik bir hal almakta ve çoğunlukla hastalar tarafından karşılanmaktadır.

Yapılan araştırmalar ABD vatandaşlarının insülini finanse etme zorlukları nedeniyle almaları gereken dozu azaltma yoluna gittiklerini göstermektedir. 199 diyabetik katılımcı ile 2018 yılında yapılan bir çalışmada, hastaların %25,5'inin ödeme gücü nedeniyle insülin dozunu azaltma yoluna gittikleri tespit edilmiştir (Herkert ve ark., 2019). Elbette ki insülin dozunun azaltılması bu hastalarda kan glikozu kontrolünü bozmakta ve bazı durumlarda halk arasında "şeker koması" olarak bilinen "diyabetik ketoasidoz" tablosuna yol açmaktadır (Rosenthal, 2019). Musey ve ark. insülin alımını keserek diyabetik ketoasidoz ile hastaneye kaldırılan hastalarla yaptıkları çalışmada hastaneye yatırılan hastaların üçte birinin parası olmadığı için insülin alamadığını tespit etmişlerdir. Tahmin edileceği gibi bu oran Afro-Amerikanlar gibi daha fazla ezilen gruplarda daha yüksek bulunmuştur (Musey ve ark., 1995). Kanada sınırına yakın yaşayan ABD'liler insülin ihtiyaçları için sık sık sınırı geçerek Kanada'da reçetesiz ve ucuza satılan insülini satın alma yoluna gitmektedir. Bölgeler arası farklılık olmakla birlikte ABD'de yaklaşık olarak 300 \$ tutarındaki bir kutu insülinin Kanada'daki fiyatı yaklaşık 20 \$ kadardır. ABD'de ilaç fiyatları tamamen serbest piyasa ve şirketlerin insafına bırakılmışken, Kanada'da herhangi bir ilaç fiyatının yıllık artışını sınırlandıran yasalar bulunmaktadır (Fralick ve ark., 2017).

İnsülinin fiyatlandırılması hususunda ABD sadece Kanada ile değil dünyanın geri kalanıyla ciddi oranda ayrılmaktadır. İlaç piyasasında herhangi bir denetim uygulamayan ABD'de insülin fiyatları insanların ulaşabilecekleri seviyeleri çoktan aşmıştır (Bkz. Şekil 7).

ABD'deki insülinlerin (*tüm insülin tiplerinin ortalaması*) ortalama fiyatı dünyanın diğer ülkelerine göre 8-10 kat arasında daha fazladır.



Şekil 7. ABD ve çeşitli gelir grubuna dahil ülkelerde, değişik tipteki insülinlerin fiyatlarını gösteren grafik.

(<https://www.3axisadvisors.com/projects/2021/11/3/insulin-price-comparison-report> sitesinden ulaşılabilen rapordan Türkçeleştirilerek alınmıştır) (The McKee-Zima Foundation, 2021).

Milyonlarca diyabetlinin hayatını ilaç tekellerinin insafına bırakan ABD'de elbette bu akılsızlığa karşı duranlar da olmaktadır (Bkz. Şekil 8). Çeşitli eyaletlerde halk baskısı nedeniyle politikacılar insülin fiyatlarında üst sınır belirleyen yasalar için mücadele etmektedir (Rajkumar, 2020).



Şekil 8. Avukatlar Eli Lilly firmasının önünde insüline ulaşımın bir insanlık hakkı olduğunu haykırıyor (Manhattan, NY, ABD; 05.09.2019)

(<https://www.gettyimages.com/photos/erik-mcgregor> sitesinden alınmıştır).

Ülkemizde diyabet hastaları insüline ücret ödemedikleri gibi, diyabet tanı ve tedavisinde kullanılan birçok ilaca ücretsiz olarak erişebilmektedir. 2020 yılında SGK'nin diyabet hastalarına sağladığı tüm sağlık hizmetlerinin tutarı 6,9 milyar lira olarak kayıtlara geçmiştir (Gemici, 2021). Ancak ülkemizde de her geçen gün sağlık ticarileşmekte ilaçların ithalatı tamamen firmalara bırakılmaktadır. Firmaların kârlı görmedikleri ilacın ithalatını yapmadığı ve hastaların gereksinim duydukları ilaçlara (*645 kalem ilaca*) ulaşamadığına dair haberler her geçen gün artmaktadır (Türk Eczacılar Birliği, 2021). Geline bu noktada insülin gibi yüzyıl önce insan kullanımına sunulan ve ilk defa ABD'li bir şirket tarafından kitlesel düzeyde üretilen bir ilaca Amerikalıların şirketlere devredilen piyasa nedeniyle ulaşamaz hale gelmesi

bizler için uyarıcı görevi görmelidir. İnsülin örneği, devletlerin halklarını şirketlere karşı savunmasız bıraktığı anda olabilecekleri göz önüne sermesi anlamında çok çarpıcı bir örnektir. Ek olarak, aslında yaşam tarzından kaynaklanan bir rahatsızlık olan diyabeti sadece insülin maliyeti ve ulaşılabilirliği ile ele almak da oldukça kısır bir bakış açısı olacaktır. Ülkemizde derinleşen gıda krizi besleyici ve sağlıklı gıdalara ulaşımı zorlaştırmakta; uzun, yorucu çalışma saatleri ve düşük ücretler insanların spor ve benzeri rekreasyonel aktivitelere katılımını imkânsız hale getirmektedir. İstanbul'da üç farklı hastanede diyabet hastaları ile yürütülen bir çalışmada ziyade devlet hastanelerini tercih eden alt gelir grubunda obezitenin daha yaygın olduğu ve glisemik kontrolün (kan şekeri kontrolünün) daha zayıf olduğunu göstermektedir (Önsüz ve Topuzoğlu, 2018).

İnsanların hayat ve sağlıklarını kaybettiği noktada fikir mülkiyeti kavramının altını doldurmak ne denli mümkün olacaktır? Söylemek güç. En nihayetinde tüm bu araştırmaların nihai amacı hastaların iyi edilmesi değil midir? Banting'in sadece son adımını attığı binlerce yıllık uzun bir yürüyüşün fikri mülkiyetine ne kadar sahip olabileceği tartışması bir kenara, elde ettiği patent hakkını bağışlamasına rağmen insülinin ilaç tekellerinin kısılcından kurtulamayışı gerçek bir dramdır. Geline bu noktada insülin, sağlık hizmeti ve araştırmalarının kimin için yapıldığının sorgulanmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32 Suppl 1, S62-67. doi:10.2337/dc09-S062
- Bayliss, W.M., Starling E.H. (1902). The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 12;28(5):325-53. doi: 10.1113/jphysiol.1902.sp000920.
- Borell, M. (1976). Brown-Séquard's organotherapy and its appearance in America at the end of the nineteenth century. *Bulletin of the history of medicine*, 50(3), 309-320.
- Bliss, M. (2017). *The discovery of insulin. 25th anniversary edition*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Diem, P., Ducluzeau P.H., Scheen A. (2022). The discovery of insulin. *Diabetes Epidemiology and Management*, 5: 100049.
- Drury, M.I. (1972). The golden jubile of insulin. *J Ir Med Assoc*, 65(14), 355-363.
- Feldberg, W., Pyke, D., Stubbs, W.A. (1985). Hyperglycaemia: imitating Claude Bernard's piqûre with drugs. *Journal of the autonomic nervous system*, 14(3), 213-228. https://doi.org/10.1016/0165-1838(85)90111-0
- Fralick, M., Avorn, J., Kesselheim, A.S. (2017). The Price of Crossing the Border for Medications. *New England Journal of Medicine*, 377(4), 311-313. doi:10.1056/NEJMp1704489
- Fralick, M., Kesselheim, A.S. (2019). The U.S. Insulin Crisis — Rationing a Life-saving Medication Discovered in the 1920s. *New England Journal of Medicine*, 381(19), 1793-1795. doi:10.1056/NEJMp1909402
- Gemici, O.O. (2021). SGK'den diyabet hastalarına 2020'de yaklaşık 7 milyar liralık destek. Erişim Tarihi: 10.05.2022, https://www.aa.com.tr/tr/gundem/sgkden-diyabet-hastalarina-2020de-yaklasik-7-milyar-liralik-des-tek/2419812#
- Greene, J.A., Riggs, K.R. (2015). Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *N Engl J Med*, 372(12), 1171-1175. doi:10.1056/NEJMs1411398

- Gündoğan, N.Ü. (2009). İnsülinin keşfinin 80. yıldönümü nedeni ile diyabet hastalığı ve insülinin keşfinin tarihi, bir Nobel ödülünün öyküsü. Ankara: Başkent Üniversitesi.
- Hall, J.E. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Hegele, R.A. (2017). Insulin affordability. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5), 324.
- Herkert, D., Vijayakumar, P., Luo, J., Schwartz, J.I., Rabin, T.L., DeFilippo, E., & Lipska, K.J. (2019). Cost-Related Insulin Underuse Among Patients With Diabetes. *JAMA Internal Medicine*, 179(1), 112-114. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5008
- Hirsch, I.B. (2018). *Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment*. Arlington (VA): American Diabetes Association.
- Kidd, J.G. (1971). Eugene Lindsay Opie, MD, 1873-1971. *The American journal of pathology*, 65(3), 483-492.
- Kyle, R.A., Steensma D.P., Shampo M.A. (2015). Oscar (Oskar) Minkowski: Discovery of the Pancreatic Origin of Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 90(2), 17-18
- Laios, K., Karamanou, M., Saridaki, Z., Androutsos, G. (2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens, Greece)*, 11(1), 109-113. https://doi.org/10.1007/BF03401545
- Luo, J., Avorn, J., Kesselheim, A.S. (2015). Trends in Medicaid Reimbursements for Insulin From 1991 Through 2014. *JAMA Intern Med*, 175(10), 1681-1686. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4338
- Luft, R. (1989). Oskar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889 *Diabetologia*, 32:399-401.
- Markel, H. (2013). *How a boy became the first to beat back diabetes*. Erişim Tarihi: 21.04.2022, https://www.pbs.org/newshour/health/how-a-dying-boy-became-the-first-to-beat-diabetes
- McHardy, K.C., Petrie, J.R. (2020). First among Equals: Macleod, Banting, and the Discovery of Insulin in Toronto. Jörgens, V., Massimo, P. (Ed.), *Unveiling diabetes - historical milestones in diabetology*. Basel: Karger Publishers.
- Medvei, V.C. (1982). *A history of endocrinology*. Berlin: Springer Science & Business Media.
- Murray, G.R. (1891). Note on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep. *British medical journal*, 2(1606), 796-797. https://doi.org/10.1136/bmj.2.1606.796
- Murray, I. (1971). Paulesco and the isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci*, 26(2), 150-157. doi:10.1093/jhmas/xxvi.2.150
- Musey, V.C., Lee, J. K., Crawford, R., Klatka, M.A., McAdams, D., Phillips, L.S. (1995). Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 18(4), 483-489. doi:10.2337/diacare.18.4.483
- Noble, R.L. (1965). Memories of James Bertram Collip. *Canadian Medical Association journal*, 93(26), 1356-1364.
- Önsüz, M.F., Topuzoğlu, A. (2018). İstanbul ilinde Üç Hastanede Ayaktan İzlenen Tip II Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrolün Maliyet Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 3(2), 1-14.
- Rajkumar, S.V. (2020). The High Cost of Insulin in the United States: An Urgent Call to Action. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(1), 22-28. doi:10.1016/j.mayocp.2019.11.013
- Rosenfeld, L. (2002). Insulin: discovery and controversy. *Clinical chemistry*, 48(12), 2270-2288
- Rosenthal, E. (2019). When High Prices Mean Needless Death. *JAMA Intern Med*, 179(1), 114-115. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5007
- Sakula, A. (1988). Paul Langerhans (1847-1888): a centenary tribute. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 81(7), 414-415.
- Shampo, M.A., Kyle, R.A. (2006). John J. R. Macleod--Nobel prize for discovery of insulin. *Mayo Clinic proceedings*, 81(8), 1006. https://doi.org/10.4065/81.8.1006
- Stevens, J. (2006). *The maw: Searching for the Hudson Bombers*. Kanada: Trafford Publishing

- TheMcPike-Zima Foundation (2021). *A global comparison of insulin prices*. Erişim Tarihi: 21.04.2022, https://static1.squarespace.com/static/5c326d5596e76f58ee234632/t/618b3af402c03725b63672a4/1636514553353/MPZ_FINAL_2021_11_09.pdf
- Türk Eczacılar Birliği. (2021). *Halk Sağlığı Tehdit Altında: 645 Kalem İlaç Piyasada Yok*. Erişim tarihi: 10.05.2022, <https://www.teb.org.tr/news/9451/Halk-Sa%C4%9F1%C4%B1%C4%9F%C4%B1-Tehdit-Alt%C4%B1n-da-645-Kalem-%C4%B0la%C3%A7-Piyasada-Yok>
- Van Beek C. (1958). Leonid V. Sobolev; 1876–1919. *Diabetes*, 7(3), 245–248. <https://doi.org/10.2337/diab.7.3.245>
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care* 27(5), 1047–1053. doi:10.2337/diacare.27.5.1047
- Woodward, B., Shurkin, J., Gordon, D. (2008). *Scientists greater than Einstein: the biggest lifesavers of the twentieth century*. Fresno, CA: Quill Driver Books.
- Young, F.G. (1937). Claude Bernard and the theory of the glycogenic function of the liver, *Annals of Science*, 2:1, 47–83, DOI: 10.1080/00033793700200401
- Zajac, J., Shrestha, A., Patel, P., Poretsky, L. (2017). The Main Events in the History of Diabetes Mellitus. Poretsky, L. (Ed.), *Principles of Diabetes Mellitus*. Berlin: Springer
- Zarshenas, M.M., Khademian, S., Moein, M. (2014). Diabetes and related remedies in medieval Persian medicine. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(2), 142–149. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.129103>