

1908 Nobel Tıp Ödülü

Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

1908 Nobel Ödül töreni sırasında, İsveç Kraliyet Caroline Enstitüsü Rektörü Kont K.A.H. Mörner yaptığı açış konuşmasında 20. yüzyılın başındaki bilimsel gelişmeyi gözler önüne koymaya çalışmıştır. Kont Mörner'in konuşması;

Tıpta son zamanlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Hastalıklara neden olan mikroplar bulup onları yok etmeye çalışıyoruz. Pasteur (1822-1895) ve Koch'un (1843-1910) devrim yapan buluşları ile bu konuda önemli yol kat edilmiştir. Bir taraftan hastalık etkeni mikroorganizmalara karşı savaşım verirken diğer taraftan da bünyeyi bu etkenlere karşı dayanıklı hale getirmek gerekmektedir. Belli bir mikroorganizmanın neden olduğu hastalık geçirildiği zaman kişi aynı hastalığa karşı korunmuş hale gelmektedir. Yani kişi o hastalığa karşı bağışıklık kazanmaktadır.

Edward Jenner yüzyıldan fazla bir zaman önce sığırıldaki çiçek hastalığı lezyonlarından elde ettiği materyal ile "small pox" çiçek hastalığına karşı koruyucu aşı geliştirmişti. Bu büyük buluş insanlığı en büyük felaketlerden birinden kurtarmıştı. Yeni nesil daha önce yaşanan felaketleri bugün hayal bile edemez. Fakat Jenner'in pratik uygulamaya inanılmaz katkısı olan o dahiyane düşüncesi immünolojide gerekli ilerlemeye neden olamadı. Çünkü bilim adamlarını o konuda çalışmaya sevk edemedi. İmmünolojide yeni açılımlara ihtiyaç vardı. Elie Metchnikoff suda yaşayan mikroskopik canlılar üzerinde yaptığı çalışmalar ile başlayarak immünolojide zincir'in ilk halkasını yaratmıştır. Bu çalışmalar Metchnikoff'un "Phagocytosis" teorisinin yolunu açmıştır. Vücudumuza girmeyi başaran mikroorganizmaları bünyemizdeki bazı hücreler yakalamakta ve onları harap etmektedir. Bu teoriye göre vücudumuza giren mikroorganizmalar fa-

gositoz yapan hücrelerin faaliyeti ile ortadan kaldırılmaktadır.

Mikrobik hastalıklarla mücadelede 1) Mikrobu harap edeceksiniz (öldüreceksiniz) ya da çoğalmasını önleyeceksiniz (Bacteria-destroying immunite) 2) Bakteri ürünleri vücuda yayılıp toksik etki gösterirse, bakteri ürünlerine karşı oluşturulmuş antikor vererek mücadele edeceksiniz (Poison immünite). Anti-difteria serumunun uygulanması örneğinde olduğu gibi.

Bugün de bir sürü soruyla karşı karşıyayız (1908); Vücudumuz için yabancı olan bazı maddelere karşı antikor oluşurken diğerlerine karşı neden oluşmamaktadır? Hangi süreçler sonunda antikor husule gelmektedir? Antikorların yapısı neden oluşmaktadır? Antikorlar mikroorganizmalar ve onların toksinlerine nasıl etki etmektedir?

Metchnikoff'un sellüler immüniteye yaptığı katkı immünolojide yeni bir açılım sağlamış ve birçok bilim adamının ilgisini immünolojiye çektiği için 1908 Tıp ödülü, daha önce immünoloji konusuna kendisini adanmış olan Paul Ehrlich'le (1854-1915) birlikte kendisine verilmiştir.

(İlk Tıp Nobel Ödülü (Physiology or Medicine) 1901 yılında verilmiştir. Bu ilk ödül Emil von Behring'e serum tedavisi (antitoksin therapy) üzerine yaptığı çalışma nedeniyle verilmiştir).

**ELIE METCHNIKOFF
(ILYA ILYICH METCHNIKOFF)
(1845-1916)**

Elie Metchnikoff 15 (16) Mayıs 1845'de Ukrayna'nın Ivanovko bölgesinde Kharkoff'a yakın bir köyde doğmuştur. Çar'ın muhafız alayı subaylarından birinin oğludur. Babası Ukrayna steplerinde arazi sahibiydi. Babası gerçek bir Rus asilzadesi olmakla

birlikte kumar ve yarışlara düşkün biriydi. Babası St. Petersburg'da büyük bir servet kaybedince ailesini Ukrayna'ya geri taşır. Orada da babası kumar ve eğlence hayatına devam eder. Annesi Yahudi dönmesi bir ailenin kızı olup, oğlunun eğitimine öncelik vermiştir. Yahudi asıllı annesi Elie Metchnikoff'un yetişmesinde yönlendirici olmuştur. Alexandre Pushkin, Elie'nin annesinin çok güzel bir kadın olduğundan söz etmiştir.

Elie, Kharkoff'da okula başlar. Botanik ve doğa tarihine ilgi duyar. Botanik ve jeolojiye ilgisi nedeniyle edindiği bilgileri kardeşleri (Elie beş kardeşin en gencidir) ve diğer çocuklarla paylaşır. Onlara bitki koleksiyonları ve doğa konusunda bilgi verdiği görülür. Annesi oğluna özel hoca tutarak da eğitimini güçlendirmiştir. Daha sonra liseye giderek temel bilimlerde bilgi sahibi olur ve Altın Madalya ödülü ile liseyi bitirir. Kharkoff Üniversitesine devam eder ve dört yıllık programı iki yılda tamamlar (1864-19 yaşındadır). Elie Metchnikoff 1864'te Almanya'da Giessen'e gider orada ünlü taxonomist Rudolf Leuckart'ın yanında eğitimine devam eder. Giessen'e gelmeden kısa süre önce Deniz Fauna'sı üzerine eğitim almak için Heligoland'da da bulunmuştur. Giessen'den sonra çalışmalarını Göttingen Üniversitesi ve Münih Akademisinde sürdürür. Münih'de von Siebold'un laboratuvarında çalışmıştır. Elie Metchnikoff'un kendisi zoologtur, çünkü öyle bir eğitim sürecinden geçmiştir.

Elie, Giessen'de Leuckart'ın yanında çalışırken yarası solucanlardan birinde intrasellüler dijesyonu keşfetmiştir (1865). Bu gözlemi daha sonraki keşiflerini etkilemiştir. Daha sonra onu Napoli'de (İtalya) "Cuttle-fish sepida and the Crustacean Nelalicia"nın embriyonik gelişimi üzerine doktora tezi hazırlarken görüyoruz. 1867'de Rusya'ya döner, St. Petersburg Üniversitesi'nde doktora tezi kabul edilir ve doktor ünvanını alır. Aynı yıl Odessa Üniversitesi'ne Doçent olarak atanır. Aynı pozisyonda St. Petersburg Zooloji Fakültesinde görev bulunca oraya geçer. 1870 yılında Odessa Üniversitesi'ne uygulamalı Anatomi ve Zooloji Profesörü olarak atanır. Karadeniz kıyısında olan bu üniversite deniz faunasını incelemeye olanak sağlıyordu. Onun ilgisi basit yaşamlar üzerinde (Protozoa) araştırma yapmaktı. Deniz faunasındaki vertebrasız basit canlılarda mukayeseli embriyoloji alanında araştırma yaparak evrimsel adaptasyon konusunda teoriler inşa etmek istiyordu (Elie 25 yaşındadır). Darwin'in evrim teorisini talebe iken okumuş, karşı çıkmışsa da sonra kabullenmek zorunda kalmıştır (Bizde hala bazı profesörler Darwin Teorisine saçma diyecek kadar kara bilim karşıtı tutum içindedirler.).

Elie Metchnikoff St. Petersburg'da iken ilk kızı Ludmilla Feodorovitch'e rastlar. Eşi olacak Ludmilla tüberküloz hastası olup, durumu oldukça ciddidir. Ludmilla kilisede yapılacak evlilik törenine sandalyede taşınarak getirilir. Kocasını onu iyileştirmek için her şeyi yapar fakat hastalığı gittikçe ağırlaşır ve 20 Nisan 1873'de Odessa'da vefat eder. Eşinin ölümü, kalp ve görme problemleri nedeniyle Metchnikoff'un psikolojisi iyice bozulur. Üniversitede yaşadığı sorunlar da eklenince büyük bir umutsuzluğa düşer yüksek doz "Opium" alarak hayatına son vermek istese de kendi ve dünyanın şansı olarak ölmemiştir. Bu kez ikinci kızı olacak Olga'ya Odessa'da rastlar. Olga ile 1875 yılında evlenir. Kızı Olga 1880'de "Typhoid Fever"e yakalanır fakat ölmez. Bu devrede Metchnikoff'un da sağlık durumu iyi değildir. Fakat kansının hayatını kurtarmak için bilimsel bir deneye karar verir. Nükslerle seyreden ateşin -Typoid Fever- kan yoluyla bulaşıp bulaşmadığını ortaya koymak için bizzat kendine kansının kanını enjekte eder. Kendisinde ciddi ateş atakları ortaya çıkar fakat ölmez. 1882'de bu hastalıktan iyileşerek çıkar.

Alexander II'nin öldürülmesiyle (13 Mart 1881) Rusya'da esen kötü rüzgarlar Odessa Üniversitesi'nde de etkisini gösterir ve Metchnikoff da görevinden istifa eder.

Elie Metchnikoff'un yaşam periyodundaki Rusya'ya biraz göz atarsak onun özel ve bilimsel yaşamını daha iyi anlaşılabilecektir. Onun yaşamının önemli kısmı Rus Çarı Alexander II'nin tarihiyle örtüşmektedir. Alexander II (Alexander Nikolayevic) 29 Nisan 1818'de doğmuş ve 13 Mart 1881'de ölmüştür. Alexander II Şubat 1855'de babası I. Nikolay ölünce, Kırım Savaşı'nın en şiddetli günlerinin yaşandığı sırada tahta çıkmıştır.

Kırım Savaşı, Rusya'nın, İngiltere ve Fransa gibi ülkelerden ne kadar geri olduğunu açıkça ortaya koymuştu. Rusya 1856 ilkbaharında Paris'te barış antlaşmasını imzalamak zorunda kaldı. Rus kamuoyu antlaşma koşullarını çok ağır buldu. Rusya'nın uğradığı yenilgi nedeniyle Rus aydınları ülkede köklü değişiklikler yapılmasının zorunlu olduğunu anladılar. Aydınlardan gelen isteğin de etkisiyle Alexander II "Modernleşme" yoluyla Rusya'yı ileri batı ülkelerinin seviyesine çıkarmak için bir dizi reformu başlatmıştır. Demiryolları, eğitim, üretim, adalet konularındaki atılımları Rusya'nın kendine olan özgüvenini yeniledi. Toprak sahiplerinin ciddi muhalefetine rağmen 19 Şubat 1861'de köleliği

kaldırılmıştır. Bu Fransız Devrimi'nden sonra gerçekleştirilen en büyük toplumsal olaydır. Bundan sonra toprak sahiplerinin ekonomik gücü büyük yıkıma uğramıştır. Rusya Feodalizmden kurtulma ve çağdaşlaşma yoluna girer. Yahudiler ve diğer dini gruplara yapılan baskılar kalkmış, yurtdışına çıkışlar kolaylaştırılmıştır. Fakat Alexander hala miras aldığı toprağın kendisine bağlı olduğu mutlak iktidarı da muhafaza etmeye özen gösteriyordu. Bu arada Rusya'da devrimci fikirler de filizlenmeye başladı. Dimitri Karakozov adlı genç bir devrimcinin Alexander'ı öldürmeye kalkışmasıyla 1866'da olaylar doruk noktasına ulaştı. Bu arada Çar prenses Yekaterina Dolgorukava ile bir aşk hayatı yaşamaktadır. Çar 1874'de her sınıftan gençlere zorunlu askerlik hizmeti getirdi. Banıstan yana olan Çar'ı Slav milliyetçileri zorlayarak Osmanlı ile savaşa sürüklediler. Alexander 1877'de Osmanlı Devleti'ne savaş ilan etti. Başlangıçta Rus ordusu bozguna uğramasına rağmen toparlanarak 1878'de İstanbul'un banliyösü Yeşilköy'e (Ayastafenos) gelerek karargah kurdu. Batılı ülkeler daha ileri giderse savaş ilan edeceklerini bildirince antlaşma yapmak zorunda kaldı. Berlin Antlaşması Çar'a cephede kazandığı hiçbir şeyi vermedi. En önemlisi bu antlaşma ile Bulgaristan özerk hale geldi.

Berlin'deki diplomatik başarısızlık devrimci hareketleri tekrar tetikledi. İki aşamalı seçimle belirlenecek temsilcilerin de katılacağı yasama meclisinin kuruluş kararnameyi 13 Mart 1881'de imzalayan Çar Alexander II aynı gün bombalı bir saldırı sonucu ağır yaralanarak öldü. Alexander II, 1860'da Vladivostok kentini kurdu, Kafkasları ele geçirdi. Orta Asya'yı kontrolüne aldı, aynı zamanda Çin aleyhine topraklarını genişletti. Alexander II, 1867'de Alaska'yı Amerikalılara satmış olsa da Rusya'yı toprak olarak büyütüştür. Oğlu Alexander III ise Rus milliyetçiliğine, Ortodoksluğa, Kiliseye hizmet merkezli bir anlayış çevresinden desteklediği için babasının yaptığı reformları gündeme getirmediği gibi yaşama da geçirmede. Alexander III; tek dil, tek din ve mutlakiyet merkezli anlayışı nedeniyle Yahudilere ve dini gruplara yapılan baskıyı arttırmıştır. Rusya'nın kontrolündeki bölgelerde Rusça öğrenme zorunluluğu gündeme getirilmiştir.

Ruslaştırma, hıristiyanlaştırma çabaları, eski toprak sahiplerinin güçlerinin tekrar artmasına ve kaçınılmaz olarak 1917 Ekim devriminin tohumlarının ekilmesine zemin hazırladı.

Alexander II'nin 1881'de ölümüyle Rusya'da gündeme gelen gericilik, bağınazlık, milliyetçilik, dincilik gibi kavramların yarattığı kaos ve sıkıntı nedeniyle Elie Metchnikoff Odessa'yı terk ederek tekrar İtalya'nın yolunu tutar.

Messina'da zor yaşam koşulları altında bir hayat sürerler. Araştırmalarına devam etmek için kendine bir laboratuvar hazırlar. Messina'da 1882'de bir gün ailesinin tüm bireyleri olağanüstü marifetli bir maymunun gösterisini izlemek üzere sirke gittiklerinde araştırmalarına devam ederken çocuğu için hazırladığı yılbaşı ağacının (Narenciye ağacı Tangerine) dikenlerinden birini deniz yıldızı larvasına sokar ertesi günü dikenin etrafında mobil hücreler görür. Böylece Fagositoz teorisi doğar.

Elie Metchnikoff modern immünolojinin kurucusu olarak kabul edilir. Fagositlerin keşfini gerçekleştirdiği için Nobel Ödülü ile onurlandırılmıştır (Phagocytes; eating cells, phagos=to eat, cyte=cell yiyici, yiyen hücreler, olaya da phagocytosis denir). Fagositik hücreler primitif organizmlerde (canlılarda) beslenme ve dijesyonla ilgili rol oynarken, daha yüksek canlılarda beslenme ve dijesyonla ilgili sindirim organları gelişmiştir. Fagositler de bunlarda yeni görevler üstlenmişlerdir. Embriyoda dijesyondan sorumlu fagositler daha yüksek canlılarda sonra organizmayı enfeksiyonlardan korumada görev almaktadır. Vasküler sistemi olan hayvanlarda bakteri bünnyeye girince, lökositler kan damarlarından çıkarak bakteriyi yakalayıp fagosite etmektedir diye düşünmüştür.

Metchnikoff lökositlerin içinde bakteri gören ilk kişi değildir. O bakterilerin lökositler tarafından fagosite edilerek dijesyona uğratıldığını bunun da vücudun savunma sistemi ile ilişkili olduğunu gören kişidir.

Diğer araştırmacılar ise lökositlerde bakterinin kazai olarak bulunabileceğini ve onu başka bölgelere taşıyabileceğini düşünmüşlerdir. Koch lökositlerin içinde Şarbon (Anthrax) basili görmüş ve orada çoğaldıklarını düşünmüştür. Metchnikoff lökositlerin bilinçli olarak parazitleri yediğini düşünmüştür. O organizmayı savunmak için lökositlerin işgalci yabancı ajanları, malign hücreleri, ölü hücreleri, hasarlı hücreleri fagosite ettiğini ileri sürmüştür. Daha önce hakim olan düşüncenin aksine o inflamasyonun bir savunma mekanizması olduğunu, zararlı uyarılara pasif bir yanıt olmadığını gündeme taşımıştır.

Metchnikoff inflamasyonun bulgusu olan ısı, şişme, kızamık, ağrının yararlı, koruyucu bir yanıt

olduğunu fakat mükemmel olmayan kusurlu fizyolojik işlem olduğunu ileri sürmüştür. Metchnikoff zoolog iken birden patolog olduğunu ifade eder "I suddenly became a pathologist".

Elie Metchnikoff Odessa'ya giderek bulguların tebliğ etmek istiyordu. Bu yolculukta Viyana'ya uğrayarak meşhur zooloji profesörü Claus'a bulgularını ve düşüncelerini aktarır. Claus ona hareketli hücreleri phagocytes olarak isimlendirmesini önerir. 1883'de Odessa'da "Phagocytosis" üzerine ilk sunumunu yapar. Metchnikoff'a göre serum faktörleri fagositlerle mukayese edildiği zaman anlamsız idi, fagositler özel kan hücreleri olup, vücudumuzu işgale çalışan ajanlara karşı savaşan askerlerdir.

Metchnikoff fagositoz konusundaki ilk makalesini 1883'de yayınladı. Lökositlerin savunma sistemindeki rolünü ve fagositozun genel fizyolojik savunma mekanizması olabileceğini bildirdi. Fagositlerin doğal iyileştirme gücünü götüren faktör olarak hizmet ettiklerini düşündü. Rudolf Virchow onun teorisini desteklemiş olsa da birçok hekim onun görüşlerine karşı çıkmıştır. Karşıtlan yaralarda cerrahi sonrası pü olan bölgedeki hücrelerin tehlikeli hain hücreler olduğu hastalığı, enfeksiyonu yaydığını ileri sürmüşlerdir. Metchnikoff'un devrim niteliğindeki sellüler immünite teorisini Behring'in humoral teorisi gölgelemiştir.

Metchnikoff'un yapısı gereği tenkitlere ve akademik kısıtlamalara tahammülü yoktu. Meslektaşları ile de olan ilişkilerinde de ters ve haşındı. Ruh hali neşeli, gayretli, yaratıcı durum ile depresyon arasında gidip geliyordu. Birçok kez intihara teşebbüs etmiştir. Kansının hastalığı devresinde depresyona giren bilim adamı ölümünün belki de bilime katkısı olsun diye kansının kanını (spirochete) kendine enjekte etmiştir. Nüks eden ateşleri olmuş fakat ölüm yerine Metchnikoff'a enerji gelmiştir. İyileşmiş ve iyimser bir kişilik kazanmıştır. Bunu İtalya'ya tekrar gidip ve fagositoz teorisinin keşfi izler..

Phagositozisin keşfi Metchnikoff üzerinde çok önemli pozitif etki yapmıştır. Yaşama bakışı değişir pessimistik düşüncelerini terk ederek teorisi için yeni deliller ortaya koymak için araştırmalarını sürdürür. 1885'de Rusya'ya döner ve Odessa Bakterioloji Enstitüsünün başına atanır. Tatlı su "Crustacean Daphnia"sındaki fungal sporların fagositler tarafından saldırıya uğradığını saptar. Şarbon (Anthrax) basili ile yaptığı çalışmalarda virulansı yüksek suşların fagositler tarafından saldırıya uğramadığını, virulansı az olan suşların ise fagosite olduğunu ortaya koymuştur.

Pasteur'un kuduz tedavisinde uyguladığı aşığı uygulamaya koymak için Odessa'da açılan Enstitünün başına 1886'da direktör olarak atanır. Kuduz aşısı tedavisine karşı bölgesel bir direnç hatta düşmanlık duygular oluşmuş, Metchnikoff'un tıp adamı olmaması da sorunu daha da büyütüştür. Lokal hekim kuruluşlarının ona karşı davranışları da onda düşmanlık duygularının oluşmasına yol açtı. 1888 yılında koşullar daha da zorlaşınca Odessa'yi terk etmeye karar verir. Paris'e giderek Louis Pasteur'ü ziyaret eder ve onun düşüncelerini alır. Pasteur (1822-1895) şöhretinin zirvesinde olmakla birlikte fizik olarak düşüştür. Pasteur'un Alman bilim çevrelerinde dostları yoktur, bilimsel çekişme devam etmektedir. Pasteur, Metchnikoff'un fagositoz teorisini destekler ve ona yeni kurulan Pasteur Enstitüsünde çalışma olanağı sunar. Böylece Metchnikoff'un yaşamının mutlu dönemi başlar ve yaşamının sonuna dek orada çalışır.

Metchnikoff'un fagositoz dışında yaptığı araştırmalar vardır. Vertebrasızların embriyolojisi konusunda birçok makalesi vardır. Böcek ve medusa embriyolojisi konusundaki çalışmalarını 1886-1888'de yayınlamıştır. Pasteur Enstitüsünde sellüler immünite konusundaki teorisini destekleyecek araştırmalarını sürdürmüştür. Bilimdeki her yeni buluşta karşılaşılan durum onun da başına gelmiştir. Birçok bilim adamının düşmanlığını kazanmıştır. 1892'de iki ciltlik mukayeseli "İnflamasyon Patolojisi" kitabını yayınlamıştır. 1901'de "L'immunité dans les maladies infectieuses" isimli bilimsel yayını yapmıştır. 1908'de Paul Ehrlich ile birlikte Fizyoloji-Tıp alanında Nobel ödülüyle onurlandırılmıştır.

Metchnikoff, Roux ile birlikte Sifiliz'in maymuna bulaştırılabileceğini göstermiştir.

Metchnikoff yirminci yüzyılın başlarında kendinin de yaşlanmaya başladığını hissedince uzun ömürlülük üzerine çalışmaya başlar. Konferanslarında bilimin insan yaşamını daha da iyileştirebileceğini, gençleri enfeksiyon hastalıklarından kurtarabileceğini, orta ve ileri yaşlılardaki dejeneratif hastalıkları önleyebileceğini bildirir. Sağlıklı uzun ömürlüğü "Orthobiosis" olarak isimlendirir. İhtiyarlığın kontrolü üzerinde yapılan çalışmaların içeren yeni bilimsel disiplin için de "Gerontology" terimini önerir. O farklı hayvanların yaşam sürelerini mukayeseli olarak inceleyerek şu düşünceye varır: "Yaşam süresini belirleyen sindirim organlarıdır." Özellikle kalın barsaktaki mikrobiyal dengesizlik nedeniyle zararlı fermentasyon ve putrefaksiyon husule geldiğini öne sürmüştür. Kalın barsakta toksin husule

getiren bakteriler olunca husule gelen toksinlerle fagositler senilite ve dejenerasyon ajanları haline dönüşmektedir, diye beyan etmiştir.

Metchnikoff'a göre saçların kırılması, buruşukluklar, kınşıklıklar, adale güçsüzlüğü, hafızadaki güç kaybı, unutkanlık dost fagositlerin barsak orijinli toksinlerle zararlı hale gelmesinden ileri gelmekteydi. Kalın barsaktaki zararlı flora değiştirilerek, toksinleri üreten mikroplar ortadan kaldırılarak, yaşlanma olayının geriye döndürülebileceğine inanıyordu. Bu amaçla purgatif ve lavman kullanımının daha da zararlı olabileceğini bildirmiştir. Kalın barsaktaki zararlı mikropların ortadan kaldırılması için hijyenik diyet ve bol taze yoğurt tüketmesini önermiştir. Barsak bakterileri tarafından yaratılan kronik entoksikasyonun yaşlanmaya neden oluyor fikri tıp çevrelerinde geniş tartışmaya yol açmıştır. Bu nedenle de bir sürü düşman edinmiştir. Fakat beslenme ve yaşlılık konusu da böylece gündeme getirilmiştir.

Metchnikoff'a göre normal insan ömrünün yaklaşık 120 yıl olması gerekiyordu. O süt ürünlerini bol tüketen Bulgar ve Kafkas köylülerinin uzun bir yaşam sürdüğünü gözlemlemişti. Ekşimiş süt içindeki bakterilerin laktik asit üreterek barsaktaki zararlı mikropların üremesini inhibe edeceğini düşündüğü için herkese ekşi süt içmesini önermiştir. Kendisi de litrelerce ekşimiş süt tüketmiştir. Yıllarca sonra profesör Metchnikoff'un önerisini imzasını taşıyan yoğurt üretilmiştir.

Metchnikoff'un hipotezine göre yaşlılık barsakta bulunan bazı bakterilerin ürettiği zehirlerin etkisi ile ilişkiliydi. O bu zararlı bakterilerin çoğalmasını önlemek için fermente süt ürünlerini içeren diyet önermiştir.

Fermente süt ürünleri ile barsakta bakteriyel fermentasyonun arttığını ve aşırı laktik asit oluştuğunu bunun da zararlı mikropların çoğalmasını inhibe ettiğini ısrarla gündeme getirmiş ise de bilim çevreleri ilgi göstermemiştir. Fakat o zamanlar kısa süre de olsa fermente süt ürünleri Paris'te popüler olmuştur.

Metchnikoff Pasteur Enstitüsünde en mutlu yıllarını yaşarken kurumun direktör yardımcılığına kadar da yükselmiştir. Nobel ödülünden sonra şöhreti tüm dünyaya yayılmış ve birçok ülkeden öğrenci onunla çalışmak için Paris'e gelmiştir. Birçok ülkede bilimsel kurul şeref üyesi ile onurlandırılmıştır. Metchnikoff kendine özgü uzun saçları, dağınık, özensiz sakalı ile Pasteur Enstitüsünde dikkatleri üzerine topluyordu. Her zaman her türlü hava ko-

şullarında ayakkabısı yağmur koruyucusu içinde, elinde şemsiyesi ile birlikte oluşu dikkat çekmişti. Her zaman aynı şapkayı giydiği, yorulduğu zaman da şapkasının üzerine oturduğu söylenir. Sınırlendirildiği zaman da şapkasını çıkarır üzerine oturmuş. Uzun yıllar yaşamak istemekle birlikte 1913'den itibaren kalp problemleri yaşamaya başlar. Başlayan I. Dünya Savaşı (1914-1918) ona büyük üzüntü vermiştir. Kalp krizleri birbirini takip etse de o son nefesine kadar çalışmaya ve yazmaya devam etmiştir. Son anına yaklaşırken arkadaşına; "Otopsimi yapacak mısınız? Barsakları dikkatli bak, orada birşeyler olduğunu düşünüyorum" der. Aralık 1916'da Paris'te yaşamı sonra erer (71 yaşında).

PAUL EHRLICH (1854 – 1917)

Paul Ehrlich 14 Mart 1854'te Silezya'da (Prusya) dünyaya gelmiş 20 Ağustos 1915'te Almanya'da ölmüştür. Hematoloji, immünoloji ve kemoterapi konusunda öncü araştırmaları gerçekleştirmiştir. Frenginin (Sifiliz) ilk etkili tedavisini bulan odur. 1908 Nobel Fizyoloji Tıp Ödülünü Ilya İliç Metchnikoff ile paylaşmıştır.

Paul Ehrlich iş ve sanayi dünyasından zengin bir Yahudi ailesinin çocuğu olarak dünyaya gelmiştir. Tıp öğrencisi iken araştırmalarına başlamıştır. Berlin Üniversitesi araştırmalarına Berlin'de devam etmesi için onu davet eder. Robert Koch'un bulunduğu Tbc basili için yeni boyama yöntemleri geliştirmiştir. Canlı dokulara uygulanabilecek boyama yöntemlerini geliştirirken metilen mavisinin bazı sinir hastalıkları tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Paul Ehrlich doktora tezinde "A Contribution Towards the Theory and Practice of Histological Staining" spesifik kimyasal maddelerin spesifik doku, hücre, subsellüler hücre komponentlerini veya mikrobiyal ajanları boyayabileceğini bildirmiştir. Ehrlich daha tıp talebesi iken anilin boyaları ile yaptığı boyamalarda lokositlerin farklı tiplerinin olduğunu gösterdi. Bu bulgusu lösemi klasifikasyonunun yapılmasına katkıda bulunmuştur.

Ehrlich 1879-1883 yılları arasında 37 orijinal bilimsel makale yayınlamıştır. 1883'de Hedwig Pinkus ile evlenmiş ve bu evlilikten iki çocuğu olmuştur. Beş yıl sonra verem hastalığına yakalandığı için çalışmalarına ara vererek Mısır'a gitmiştir. 1889 yılında Mısır'dan tamamen iyileşmiş olarak Almanya'ya geri döner.

Robert Koch'un yönetimindeki bulaşıcı hastalıklar servisinde bağışıklık sistemi üzerine yoğun araştırmalar yürütür. Zehirli maddelerin yavaş yavaş artan miktarlarda tavşanlara zerk edildiği zaman öldürücü dozun beş katına ulaşıldığı halde tavşanların ölmediğini gözlemler. 1890'da difteriye karşı antitoksin geliştiren Emil von Behring ile tanışmasından sonra gözlemi uygulamada çok işe yararıştır. Behring, Paul Ehrlich'in tekniğini kullanarak etkili serumlar üretebilmiştir. Ehrlich'in serumların etkinliğini ölçmek için geliştirdiği standardizasyon yöntemi kısa sürede tüm dünyada difteri serumlarının standartlaştırılmasına olanak sağlamıştır. Berlin'deki Enstitü 1899'da Frankfurt'da Main'e taşınır ve Ehrlich direktörlüğe atanır. Ehrlich "Institute for Serology and Serum Testing" direktörlüğü yanısıra "Georg Speyer Institute for Chemotherapy"nin de başkanlığını yürütmektedir. Ehrlich küçük bir bütçe ile arkadaşları ile birlikte gece gündüz çalışarak harikalar yaratmıştır. O, çeşme suyu, ışık olan her yerde çalışabileceğini ifade etse de yaşamında sigara ve madensuyu çok önemli bir yer tutuyordu. Her zaman elinin altında yedek sigara paketi bulundurmayı ihmal etmezdi. Ona göre işte disiplin herşeydi. Araştırma konusunda bilim adamlarının serbest bırakılması Ehrlich'in hoşuna gitmekle birlikte Behring'in hoşuna gitmiyordu. Behring araştırmaların immünoloji ve serum tedavisi yönünde olmasını istiyordu.

1906'da serum tedavisinden beklenti çok fazlaydı. Ehrlich bu devrede "Immunotherapy" terimini gündeme getirir. Zamanla serum tedavisinin belli hastalıkların tedavisinde yeri olabileceği ortaya konunca Ehrlich'in ilgisi Chemotherapy'e kaymıştır. Vücudumuzun her patojen'e karşı etkin antikor husule getiremediği durumlarda bünyemizi savunan sisteme yardımcı olacak yeni kemoterapotik ajanlar sentez etmeliyiz diye düşünmüştür. Ehrlich işe arsenik bileşiği olan Atoxyl ile başlar. Atoxyl, trypanosomaları öldürmektedir (Afrika hastalığı). Gambia Ateşi, Nagana, Spiroketler, Tavuk spirillosis'ine neden olan mikroplar, nükslerle seyreden ateş, sifilizde de etkili bulmuşlardır. Bu ilaç deney tüpünde etkili olsa da insanda körlüğe ve nörolojik hasara neden olmaktadır. O yalnız hedefe (zararlı faktöre) etki eden diğer normal hücrelere etkisi olmayan mucizevi bir silah bulmak istiyordu.

Atoxyl'den üretilen yeni yüzlerce bileşiği sifilizin etkeni Trepanoma Palliduma karşı denemişlerdir. Devlet de spiroketler üzerine yapılan çalışmalara tam destek vermekteydi. Ekibinde çalışan Sahaşırı Hata (Sahachira Hata – 1873-1938)'nin de katkılarıyla Salvarsan-606 ile (1910) frengi tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar elde ettiler. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra Penicilline piyasaya çıkana dek Salvarsan, cıvalı, bizmutlu ilaçlar gibi sifiliz tedavisinde gündemde kalmıştır.

Ehrlich'in para pulla ilişkisi yoktu. O sadece araştırmaları ile meşgul bir kişiydi. Behring bilgiyi paraya çevirme konusunda aşın istekliydi. Bu nedenle de aralar pek iyi sayılmazdı. Ehrlich'in bazı hastalıklarda serum tedavisinin işe yaradığının, kullanım alanının sınırlı olduğunun farkına varması kemoterapinin doğmasına yo açmıştır.

Ehrlich sayısız kimyasal birçok hastalığın tedavisinde denemiş fakat başarılı sonuç alamamıştır. Buna rağmen araştırmalarına devam etmiş ve Salvarsan-606'yı o devirde kullanıma sokmuştur. Her zaman her yerde olduğu gibi Ehrlich'in başkanı ve ünü dünyaya yayıldıkça diğer bilim adamlarında kıskançlık ve düşmanlık duyguları ortaya çıkmaya başlamıştır. Düşmanlarına rağmen Frankfurt şehri onu onursal hemşehricilikle ödüllendirmiştir. Kasım 1914'de felç olan Ehrlich'in Ağustos 1915'te gelen ikinci inme ile yaşamı sona ermiştir.

Emil von Behring (1854-1917) depresiv, geçimsiz, kavgacı bir yapıya sahip olduğu için Koch ve Ehrlich ile de birçok sorunları olmuş onları üzmüştür. Ehrlich 1915'te mezana konulurken son anda Behring mezarlığına gelir ve ondan özür diler "If we have hurt you, forgive us" Behring de pnömoniden 31 Mart 1917'de vefat eder.

KAYNAKLAR

1. Simmons J.G. Dotsors Discoveries. Houghton Mifflin Company 2002.
2. Magner L.N. A History of the Life Sciences Marcel Dekker Inc. 2002
3. Madigan M.T, Martinko J.M, Parker J. Brock Biology of Micro organisms. Tenth Edition. Pearson Education Inc. 2003.
4. Ana Britanica Ana Yayıncılık ve S.Ü.P.A.Ş. 1988.
5. Lewis P. Illustrated History of Medicine, Roche 1996
6. Freidman M, Friedland GW. Medicine's 10 Greatest Discoveries, Yale University Presss 2000.