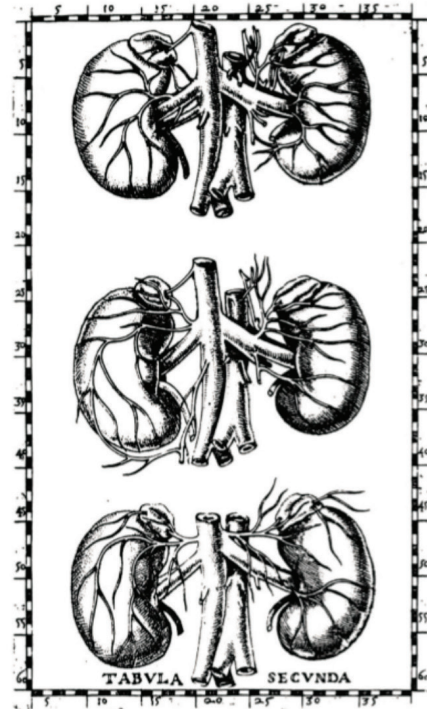


Dünden Bugüne Kortizonun Varoluş Hikayesi

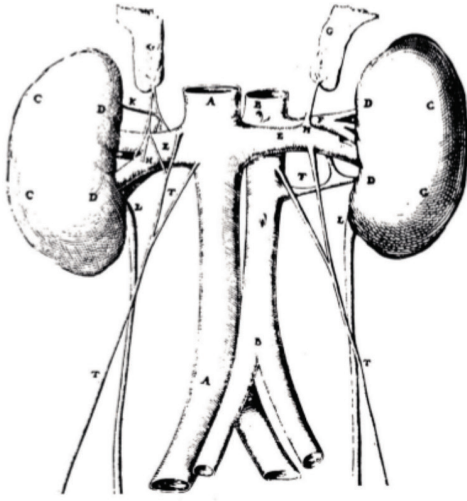
Ahmet Enes DAMCI¹, Arif Mansur COŞAR²

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

Endokrin organların çoğu antik dönemin hekimlerince biliniyor olsa da modern anatominin kurucusu olarak kabul edilen **Andreas Vesalius** (1520-1564) bile sürrenal (ad-renal ya da sür-renal; böbrek üstü) bezlerden bahsetmemiştir. İlk kez Romalı anatomi profesörü **Bartholomeus Eustachius** (1520-1574) sürrenallerden “Glandulae quaerenibus incumbunt” şeklinde söz etmişti (Resim 1). İtalya’da bulunan Padova Üniversitesi’nin önde gelen anatomistlerinden **Iulius Casserius** 1627 yılında, **Eustachius**’un keşfini doğrulamış ve “Corpuscula reni incumbentia sivri renes succenturiati (böbrek üstünde veya böbrek üzerine uzanan korpuskül) olarak adlandırdığı sürrenal bezlerin ilk çizimlerini yayınlamıştır (Resim 2). **Marcus Aurelius Severinus** (1580-1658) sol sürrenal bez ile epididim arasında ilişki olduğunu savunmuştur. “Adrenogonadal ilişki” düşündüren bu keşif, büyük ölçüde göz ardı edilmiş ve bu ilişkinin keşfi 1719’da **Antonio Maria Valsalva**’ya (1666-1723) atfedilmiştir. Organ olarak tanımlanmasından sonra fonksiyonu hakkında çeşitli fikirler ileri sürülse de hastalıklarla olan ilişkisi ancak üç yüzyıl sonra anlaşılabilmiştir (1).



Resim 1. Eustachius’un tarafından adrenal bezlerin ilk tasviri (1522).



- A A Portio trunci Venæ cavæ propè hepar. Sc. ilia refecti.
 B B Portio trunci Aortæ descendens lümiliter relecti.
 C C Gibba paræ renum.
 D D Sina paræ renum.
 E E Venæ emulgentes.
 F F Arteriæ emulgentes.
 G G Corpuſcula reni incumbentia. ſive Renes ſuccenturiati.
 H H Vena adipola. quæ emulgentis propagat. cit. in ilia corpuſcula deſinens.
 I I Arteriola bifida. ex arteria emulgente idem corpuſculum dextræ ingrediens.
 K K Vena quæ interdum ex rene in prædictum corpuſculum mittitur.
 L L Vreteres.

Resim 2. Iulius Casserius tarafından adrenal bezlerin ilk tasviri (1627).

Thomas Addison (1793-1860) 1855 yılında, bazı hastalarının ölümünü sürrenal bezlerinin harabiyetine bağladı ve böylece daha sonra Addison Hastalığı olarak adlandırılacak olan bir hastalığı ilk kez tarif etti. **Charles Edouard Brown-Sequard** (1817-1894) 1856 yılında Paris'te sıçanların sürrenal bezlerini cerrahi olarak çıkarttıktan sonra 12 saat içerisinde kas zayıflığı, solunum ve kalp düzensizlikleri ile öldüklerini gözlemledi. Bu bulguya dayanarak sürrenal bezlerin yaşam için gerekliliğini öne sürdü. Ama bu iki araştırmacı da o dönemde genel bir kabul görmedi.



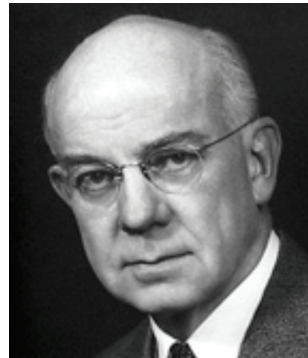
Thomas Addison



Charles-Édouard Brown-Séquard

Rudolph Van Koelliker (1817-1905) 1852-1854 yılları arasında yaptığı çalışmalarla sürrenal bezin iki farklı kısımdan oluştuğunu saptamıştı. Hemen ardından 1903'de **Arthur Biedl** organın korteksinin hayati önem taşıyan bölümü olduğunu saptadı. Ardından ilk saf **Adrenalin** ekstraksiyonu 1894 yılında yapıldı. İlk olarak **William Osler** 1896'da Addison hastalığından muzdarip 21 yaşındaki bir kızı tedavi etmek için sürrenal kökenli bir ekstrapat kullandı. Öte yandan Osler araştırmasını sürdürdü ve aynı yıl içinde, sürrenal ekstrapat kullanımından büyük ölçüde faydalanan 6 Addison hastası ile olan deneyimini yayınladı. Fakat sürrenal bezin korteks kısmında bir hormon arama fikri doğana kadar yaklaşık 30 yıl daha geçmesi gerekecekti.

Aynı dönemlerde, ama birbirlerinden ayrı olarak Rochester, Mayo Kliniğinde **Eduard Kendall**, New York'da **Otto Wintersteiner** ve Zürih'te **Tadeusz Reichstein** sürrenal kortekste olduğu düşünülen bir etken maddeyi elde etmeye çalışıyorlardı. Daha sonra 1927 yılında Princeton'da **Wilbur Swingle** ve **Joseph Pfiffner** sonraları "**cortin**" olarak isimlendirilecek olan sığır sürrenal bezleri ekstraktları hazırladılar ve bu ürün Addison hastalığının tedavisi için Parke Davis şirketi tarafından pazarlandı. Ama bu maddeler, kan basıncında artışa neden olan medulla kökenli bir hormon olan adrenalin (epinefrin) ile karışık şekilde elde edilmişti. Upjohn Şirketi'nden **Marvin Kuizenga**, 1935 yılında, adrenalinin erken bir adsorbsiyon kromatografisi yoluyla ayırabildi. Bir yıl sonra **Kendall** ve **Wintersteiner** sürrenal bezden beşer adet, Reichstein ise 7 adet etken madde izole ettiler. Bunların arasında daha sonraları **KORTİZON** adını alacak olan **17-Hydroxy-11-dehydro-corticosteron** da vardı. Ama onlar daha çok androjenler ve minerallere etkili hormonlar



Eduard Calvin Kendall



Tadeusz Reichstein

ile ilgileniyorlardı. 1946'ya kadar sürrenal korteksten 39 farklı etken madde izole edildi. Bu araştırmalar 1953'te **Reichstein**'in **Aldosteronu** keşfi ile son buldu.

Bu arada **Kendall**, daha büyük miktarlarda kortizon elde etmeye çalışıyordu: 1gr kortizon için 500 kg sürrenal yani 2000 sığır sürrenal bezi gerekiyordu. Ancak yeterince materyal bulunamıyor ve bu nedenle de hormonun biyolojik etkileri bir süre daha ortaya çıkamamış oluyordu. 1938'de **Reichstein**'in bir sürrenal hormon olan **Desoxycorticosteronu**, kolesterolden sentez etmesinden sonra **Kendall** sığır safra asitlerinden kortizonun kısmi sentezine yöneldi. Bu dönemde Amerikan istihbarat ajanları, Almanların, pilotların daha yüksek irtifada daha az stres ile uçabilmelerini sağlayacak bir hormon için Arjantin'den fazla miktarda adrenal bez aldıklarını duydu. Amerikan pilotları için böyle bir hormon sentezlemesi için **Kendall**'a teklif götürdüler. **Kendall**'ın bu hormonların sadece Addison hastalığında değil, yanık, travma, şok durumlarında da kullanılabileceği şeklindeki düşüncesi bu teklifi kabul etmesine yardımcı oldu.



Philip Showalter Hench

Bu alandaki çalışmalar bir sonuç vermese de bu olay **Kendall**'a bir ilaç firması olan Merck ile çalışma olanağı sağladı. Amerikan devletin de desteği ile birlikte 1946 yılında bir sentez yolu bulunabildi ve 1948 yılında 5 gram kadar, o zaman "**bi-leşik E**" olarak adlandırılan **kortizon** elde edilmiş oldu.



Edward Calvin Kendall ve Philip Showalter

Kortizonun klinik uygulamalara giriş hikayesi de oldukça ilginç ve farklıdır: Her şey **Philip S. Hench**'in (1896-1965) 1926 yılında Mayo Kliniği'nin Romatoloji bölümüne yönetici olarak atanması ile başladı. **Hench**'in buradaki iki gözlemi adeta büyüleyici idi. Kronik poliartritli hastaların sarılık atağı geçirdiklerinde veya kronik poliartritli kadın hastaların gebe kaldıklarında artrit tablolarında geçici bir remisyon olduğunu fark etti! Bu iki gözlem arasında bir ilişki olduğundan emindi. Fakat bu ilişki neydi? Ardından bir dizi tedavi denedi. Bilirubin, safra asitleri, kadın seks hormonları ve hatta sarılığa sebep olabilecek toksik maddeler ile yapılan tedavi denemelerinin hepsi başarısız oldu! **Hench** vazgeçmedi. 1940 yılında **Kendall** ile aralarındaki tesadüfi bir konuşmada aranan etken maddenin **Kendall**'ın araştırdığı sürrenal korteks hormonu olup olamayacağı akıllara gelmişti. Fakat tedavi denemesi için elde yeterli ilaç-etken madde yoktu (2).

26 Eylül 1948 günü Mayo Kliniği'nde hareket edemeyecek kadar ağır, kronik poliartritli Bayan G. için eldeki tüm tedavi olanakları denenmiş fakat hastanın yakınmaları düzelmemişti. 17 Eylül 1948'de **Hench**'in ısrarları üzerine Merck firması ilk kez kortizonun bir farmasötik formunu hastaneye göndermişti. 21 Eylül 1948 günü günde iki kez 50 mg'lık kortizon dozu ile ilk enjeksiyonlar başladı. Sonuçlar inanılmazdı! Daha tedavinin 2. gününde hasta yatağında hareket edebiliyor ve 3. gününde ağrılarından tamamen arınmış olarak ilk kez ayağa kalkıyordu. Bir hafta sonra taksi ile şehre inip 3 saat alışveriş bile yapmıştı. Bu olay "**kortizon mucizesi**" olarak tanımlanmıştı.

13 Nisan 1949'da 14 hastadaki tedavi sonuçları ile Mayo Kliniği hekimleri ilk kez deneyimlerini açıkladılar. Daha o zamandan bu tedavinin belirgin özelliklerini tanımlamışlardı:

1. Birkaç gün içinde klinik etki
2. Doza bağımlı etkinlik
3. Sedimentasyon hızının klinik düzelme ile uyumlu seyretmesi
4. Tedavi kesilmesinden sonra nükslerin ortaya çıkması
5. Uzun süreli tedavinin istenmeyen yan etkiler getirmesi

1950 yılında **Kendall-Reichstein** ve **Hench** Nobel ödülünü aldılar. Daha sonra **Hench** ve arkadaşları kortizonun poliartritte şifa getirmediğini sadece uygulandığı sürece semptomatik bir iyileşme dönemi sağladığını ortaya koydu. 1950

yılından sonra ilaç endikasyon alanı tüm iltihabi romatizmal hastalıklar alanına yayıldı ve aynı pozitif etkiyi gösterdi. “Mucize İlaç” için tüm dünyanın gösterdiği coşkulu kabul, ilacın diğer branşlardaki inflamatuvar hastalıklarda kullanılmasına hatta tedavi olanağı bulunmayan diğer birçok hastalıkta denenmesine neden oldu. Bu coşkulu kullanım patlamasının ardından istenmeyen etkiler patlaması da ortaya çıkmıştı. 1950’lerin sonunda ilaca karşıt bir akım ortaya çıkmaya başladı. Bu ilacı mucizevi bir tedavi olarak kabul eden ve karşı çıkan gruplar arasındaki tartışmalar yıllarca devam etti (3).

Kortizon ve daha aktif metabolit olan **hidrokortizonun** sadece anti-inflamatuvar aktivite sergilemekle kalmayıp, aynı zamanda vücutta sıvı tutulmasına neden olup mineral dengesini bozması kullanımlarını sınırlayan en önemli sorun olarak gözüküyordu. Bu sınırlamalar araştırmacıları ve ilaç firmalarını yeni analoglar bulmaya yönlendirdi. Bu amaca doğru atılan ilk adım, **Arthur Nobile’in kortizon asetat’ın kortizona** dönüştürülmesindeki zorlukları aşmak üzere kortizon asetatı, fermentasyon tankındaki bakterilere maruz bırakarak dönüşümün kolaylaştırılması oldu. Fermentasyon, sadece dönüşümü sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda mevcut steroid halkarındaki iki çift bağdan birinin beklenmedik bir oksidasyonu sonucunda **prednizon** ve **prednizonu** meydana getirdi. Bu bileşiklerin kortizon ve hidrokortizon analogları olduğu, ancak bunların antiinflamatuvar etkilerinin mineral dengesi üzerindeki etkide bir artış olmaksızın 5 kat arttığı bulundu. Hemen ardından **16-hidroksil** grubunun kullanılmasının mineral dengesi üzerindeki etkilerini azaltığının

gösterilmesi şeklinde bir başka ilerleme geldi. Bir sonraki ana gelişme, ciltten emilebilen ve sedef hastalığı, egzama gibi inflamatuvar durumları hafifletmek için yağ çözünürlüğü artırılmış steroidlerin sentezi olmuştur. Kortizon ve analogları **polar 17 hidroksil grubu** içeriyordu. Bu yüzden yağda olan çözünürlükleri zayıftı. Kortizonun yağdaki çözünürlüğünü arttırmanın bir yolu da, bu polar grubu **triamsinolonun** içindeki **16 hidroksile** bağlamak ve **triamsinolonasetonid** oluşturmaktır. Bu, yakın zamanda birçok benzer dermatolojik ürün ile rakip olacak, oldukça başarılı bir steroid kreminin temelini oluşturdu. Bundan sonra sıra astımı tedavi etmek için steroidlerin geliştirilmesiydi. Oral prednizonun tedavide bir değeri vardı, ancak yan etkileri; osteoporoz ve Cushing Sendromu tedaviyi kısıtlıyordu. 1970’lerde **Allen** ve **Hanburys** tarafından astımın tedavisinde inhalasyon yoluyla **beklometazon dipropiyonat’ın** kullanılmasından sonra büyük bir gelişme yaşandı. Daha sonra göz, fizik tedavi, dermatoloji ve diğer pek çok alanda kullanılmak üzere birçok farklı kortizol türevi steroid geliştirildi (4).

Sürenal korteks kökenli bu steroid yapılı hormonlar (kortikosteroidler), şimdilerde hemen her tıp branşında, birçok farklı endikasyonda kullanılan majör ilaçlardandır. Erişim ve uygulamanın günümüzde bu kadar kolay olduğu kortizon ve türevleri, aslında çok zorlu bir keşif sürecinden geçmiştir. Yaklaşık bir asırdır hayatımızda olan kortikosteroidler ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Kortikosteroidler önümüzdeki yıllarda kim bilir hangi farklı endikasyonda, farklı formlarda karşımıza çıkacak, bekleyip göreceğiz...

KAYNAKLAR

1. Papadakis M, Manios A, Schoretsanitis G, Trompoukis C. Landmarks in the history of adrenal surgery. *Hormones (Athens)* 2016;15:136-41.
2. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:1-14.
3. Patrick G. History of cortisone and related compounds. University of the West of Scotland, Scotland, UK: eLS. John Wiley & Sons, 2013.
4. Kaiser H, Kley H K. Kortizonun Tarihçesi, Verlag GT, Tedavide Kortizon Deriveleri, 2.Baskı, Stuttgart, 1973, 25-10.