

2. Dünya Savaşı'nda

Penisilin Üretimi Hikayesi



Ser Alexander Fleming

**2. Dünya Savaşı'nda
Tıp alanında yapılan
mucizevi çalışma.
Küften yola çıkararak
bulunan ilaç "Penisilin"...**

Penisilin bulunması ve gelişiminin hikayesi, birkaç ülkenin 2. Dünya Savaşı'nda onu üretmesine ve kullanılmasına dayanır. Bu biyoteknoloji alanında, yeni teknikler geliştirmek ve kullanmak, tıbbi ve politik sorunlara karşı yapılan birçok yeni atılımlara örnektir.

Orjinal Keşif

3 Eylül 1928'de, Alexander Fleming yaz tatilinden Londra'daki St. Mary's Hastanesi'ndeki laboratuvarına döner. Laboratuvarı toplayıp, düzeltmeye karar verir ve eski ekinlerden olan *Staphylococcus* bakterilerini petri kaplarına yerleştirmeye başlar. Petri kaplarını kontrol ederken aniden duraksar. İçlerinden bir tanesi, havadan kazara bulaşmış ve büyümüş beyaz bir kültür ve küfün yanında hiç *staphylococcus* bakterisi kolonisi yoktur. Daha sonradan küfün *penicillium notatum* soyundan olup dışkılara tutunan madde olduğunu bulmuş ve Fleming bu maddeyi "Penicilin" olarak adlandırmıştır.

Fleming ve 2 asistanı küfün yetişmesine en elverişli ortamın, et suyunun ortasında ve oda sıcaklığında kuluçkaya yatırmak olduğunu bulmuşlardır. Küf sadece et suyunun ortasının yüzeyinde yetişmektedir. Çünkü küf, havanın sağladığı oksijen olmadan yetişmemektedir. Sıvının yüzeyin-

Prof. Dr. Adil Denizli,
Dr. Sinan Akgöl
Hacettepe Üniversitesi,
Fen Fakültesi, Kimya Bölümü



deki katmanın altında küf sarı bir renk almakta ve antibakteriyel aktivitelerde bulunmaktadır. Sarı renk ve antibakteriyel aktiviteler, küf büyüdükçe çoğalmaktadır. Maalesef, bütün temizleme ve düzeltme denemelerine rağmen aktif madde başarısız olmuştur. Ta ki Fleming kimya Profesörü, Harold Raistrick'den öneriler alıncaya kadar... Harold Raistrick ve grubu, penisilin kendi içinde saflaştırılmamış yapısında kararlı olduğunu fark etmişler, ancak soy sürecini ispatlayamamışlardı. Bu da Penisilin'in yeniden keşfinin sağladı.

Penisilin'in Yeniden Keşfi

1938'de Oxford Üniversitesi'nin Avustralyalı patoloğu Prof. Dr. Howard Florey ile 1933'de Berlin'den Alman anne ve Rus babası ile göç eden biyokimyacı Ernst Chain yeni bakteriyel maddeler üzerinde, Oxford'daki "Sir William Dunn Patoloji Okulu"nda çalışmaya başladı-

lar. Chain kazara Fleming'in yeni araştırma projesinin ana parçası olan penisilin keşfi yazısını gördü. Konuya bilimsel ilgilerinin dışında, penisilin pratik uygulamalarını düşünmeksizin başka konular üzerinde çalışmaya karar verdiler. 1940'in Mart ayı ortalarında Chain; Fleming'in orjinal et suyu küfünden daha yüksek aktiviteli kahve renkli toz halinde 100 mg. küf elde etmeyi başardı. Her nasılsa tozun yüzde 0.1'i antibiyotikten meydana gelmişti. Penisilin renklendirilmemişti. Kahve renk diğer ürünlere bağlı olarak oluşmaktaydı.

Grubtaki hiç kimsenin penisilin etkisi üzerine hiçbir fikri yoktu. İlk antibiyotik 2. Dünya Savaşı'nda müttefik güçlerini zafere ulaştıracaktı. 1940 yılının Mayıs ayında, çeşitli hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonunda, penisilin toksik olmadığı ispatlanmıştır. 8 beyaz fareye öldürücü dozda *streptococcus* bakterisi verildikten sonra 4 tane sine de penisilin enjekte edilmiştir. Çalışmalarda anahtar rolü oynayan takım üyelerinden Norman Heatley gözetiminde laboratuvar bütün gece yoğun bir şekilde çalışmıştır. Ertesi sabah penisilin iğnesi olan farelerin yaşadığı, diğerlerinin ise öldüğü görülmüştür. Hayvanlarda yapılan bu başarılı deneyler üzerine çalışmalara devam edilmiş ve alınan olumlu sonuçlar sayesinde,



Howard Florey

penisilini hastalar üzerinde denemek için yeterli miktarda penisilin üretilmeye başlanılmıştır. 2. Dünya Savaşı müttefikler için iyi gitmiyordu. İngilizler ve müttefikler, Fransız kıyılarına kadar sürülüyorlardı. Nazi bombaları, Britanya kasabalarını ve şehirlerini bombalamaya başlamıştı. Bu savaş ortamında Britanya ilaç endüstrisi kendini tamamen aşı, antitoksinler ve kan plazması yapmaya yönelmişti. Bu nedenden penisilin üretimi için gerekli olan ileri fermentasyon teknolojilerini kullanmaya da olanakları yoktu. Tüm bunlara ek olarak başka engel de Britanya hükümetinin bu tür araştırmalara yapılacak parasal yardım kaynaklarının kısıtlı oluşuydu.

Oxford araştırmacılarının hesaplarına göre, her hafta 500 dm³ etşuyu küfü elde edilmesi onların birkaç ayda yeterli penisilin elde etmelerini sağlayacaktı ve bu elde edilen penisilin sadece 5 ya da 6 hastaya yetebilmekteydi. Bunun üzerine onlarda laboratuvarlarını küçük bir fabrikaya dönüştürdüler. Her olası araç ve gereç (sıcak su banyoları, soğutma kapları, yulaf kovaları, deney tüpleri, süt kavanozları, vs) küf üretmeye uygun hale dönüştürüldü. 1941'in başlarında fabrika, önce hastalara yeterli derecede penisilin üretmeye başladı; ama ilk tehlikeli



durum bir polis olan Albert Alexander'da yaşandı. Polis memuru, 2 aydır *Streptococcal* tarafından oluşan *septicaemia* yüzünden acı çekiyordu. Yüksek dozda sülfonamid kullanımına rağmen, ölümün eşiğindedi. Başlangıçta, Alexander penisilin tedavisine olumlu cevap veriyordu ama 1 ay sonra şartlar değişti ve öldü. Bu sonuca, penisilin için henüz yeterli tedavi sürecinin oluşmadığını ve yeterli malzemelerin üretilmediğini gösterdi. Bu süreç daha iyi dış kaynaklar ve yeni hastalarla gelişmeye devam edecekti.

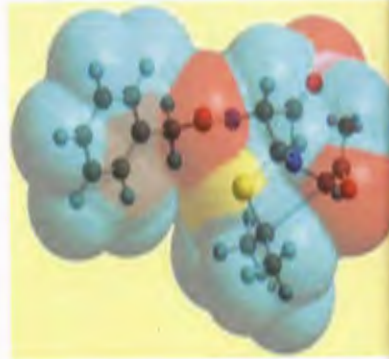
ABD'nin 2. Dünya Savaşına Giriş

Araştırma ve geliştirmelerde karşılaşılan sorunları çözebilmek için Florey ve Heatley Temmuz 1941'de büyük çapta penisilin üreten Amerikan firmalarını ziyaret ettiler. Milli araştırma konseyi görevlisi ve ABD tarım bölümü, İngiliz bilimadamları tarafından ikna edildi. Kısa bir süre sonra hükümet, Illinois-Peoria'daki Kuzey Bölgesel Araştırma Laboratuvarı'nı, Oxford çalışma grubunun laboratuvar ölçeğindeki üretimini, fabrikasyon ölçeğine büyütmeye ve üretim yapması için atadı. Hesaplarına göre programın New York'dan San Francisco'ya taşınması gerekiyordu. Bu sırada Florey, ABD Tıbbi Araştırma Komitesi'ni birkaç ilaç şirketiyle birleşip penisilin üretmeye ikna etti.

Amerika aynı yıl içinde 2. Dün-

ya Savaşı'na girdi. Amerikan savaş üretim kurulu, yaralıları için penisilin tedavisi için değerini anladı ve programı "çok gizli" olarak deklare etti. Üniversiteler, mühendislik büroları ve pek çok şirket, laboratuvar ölçeğinden fabrika ölçeğine geçişteki teknik gelişme ve ilerlemeye katkıda bulundu. Bunun yanında ürünün optimizasyonu, geri kazanımı ve saflaştırmadaki güçlükleri, uygun veriminde ürün oluşumu, ürün oluşumu sırasında kontaminasyon riski taşımayan yeni bir tip biyoreaktörün teknoloji ve tasarımındaki sıkıntılar gibi büyük sorunların da çözülmesi gerekiyordu.

İngiliz hükümeti penisilin için geniş kullanım imkanlarına inanmış ve 1942'deki büyük firmalarla *May & Baker*, *Glaxo*, *BuRoughs Welcome*, *British Drug Houses*, *Boots*, *Kemball* ile anlaşmalar yaparak penisilin üretimine başlamıştır. Bu sırada mühendisler de Amerikaya giderek yürürlükte olan işlem sürecini öğrenmişlerdir.



Amerikan İdaresi Tarafından Koordinasyon

1943'ün ortalarında savaş üretim kurulu penisilin programını Albert L. Elder'e emanet etmiştir. Albert L. Elder, Illinois-Peoria'da halen süre gelen Robert Coghill'in grubunun çalışmalarına Minnesota, Wisconsin, Stanford ve Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT) üniversitelerinden bilimadamlarını davet eder. Bilimadamlarının amaçları steril bir havalandırma fermentör kapasitelerini 100 m³ kapasiteye çıkarmaktır. Bunlar ilk mekanik karıştırma tanklarıydı.

Gist Brocades şirketi, Hollanda'da bağımsız ve gizli olarak penisilin üretimini yaparken, Naziler tarafından ele geçirildi. 1943'de

Fleming'in yayınları ve bilgileri radyo mesajı ile tekrar başladı. Her tür penisilin denendi ve türlerden bir tanesi "*Penisilin baculatus*" çok umut verici bulundu. İngilizler ve Amerikalılar çalışırken, Almanlar bunun farkında değildiler. *Gist Brocades* firması da *Bonicol* adında yeni bir ürün buldu.

Kanada, İngiltere ve özellikle Amerika'da ilaç şirketleri penisilin üretmekteydi. Kuzey Afrika'daki savaş yaralılarında başarılı sonuçlar alan penisilinden, aynı zamanda *gonorrhoea*'ya karşı etkili bir tedavi yolu olduğu anlaşıldı. Müttefikler ABD'den gelen penisilin sayesinde



Ernst Chain

savaşta avantajlı duruma geldiler. 2. Dünya Savaşı'nın sona ermesindeki tek neden, Japonya'ya atom bombası atılması olarak bilinir, ancak bu bir tartışma konusudur.

Savaş Sonrası

2. Dünya Savaşı'ndan sonra bir çok üretici fabrika değişik ülkelerde üretim yapmaya başlamıştır. Örnek olarak *Rhone-Poulenc* ve *Roussel-Uclaf* Fransa'da, *Hoechst* Almanya'da, *Farmitalia* İtalya'da, *Gist-Brocades* Hollanda'da (ki bunlar savaş sırasında gizli çalışan firmalardır). Üretim kapasitesinin artması, maliyetin düşmesi ile 1965 fiyatının 1945 fiyatına göre 1/10000 düşmesi sağlanmıştır.

Penisilinün dünya çapında üstün başarısı bir çok başka antibiyotikler ve geniş fermentasyon teknolojilerinin gelişmesinde bugüne kadar bir kilometre taşı olmuştur. Fleming, Florey ve Chain gösterdikleri bilimsel başarıları dolayısıyla tıp ve fizyoloji dalında Nobel ödülü almışlardır.

Kaynakça

European Initiative for Biotechnology Education, *Unit 17: Biotechnology; Past and Present*, Gerard Coutouly, Jan Frings, John Grainger, Alessandra Corda Mannino, Ognian Serafimov, Stefania Uccelli, Rose Villamañan, 1999. ●

