

## İnsülinin keşfinin yüzüncü yılı: Bir fikrin doğuşu\*

31 Ekim 1920'de saat 2:00'de Londra, ON, Kanada'da çalışan bir cerrah olan Frederick G Banting, pankreasın iç salgısını izole etmek için bir fikir tasarladı. Ertesi hafta, Toronto, ON, Kanada'da tanınmış bilim adamı John J. Macleod ile bir araya geldi ve bir araştırma planı geliştirdiler. Ağustos 1921'de Banting ve öğrenci asistanı Charles H. Best, köpek pankreasından etkili bir ekstrakt hazırladı. Ocak 1922'de biyokimyacı James B Collip, insanlarda kullanım için yeterince saf olan insülini izole etti. 25 Ekim 1923'te Banting ve Macleod, insülinin keşfi için Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldı. Bu yazıda, insülinin keşfi ve klinik kullanımıyla sonuçlanan, 31 Ekim 1920 sabahının erken saatlerinden önceki ve sonraki en önemli olayları anlatılmaktadır.

### GİRİŞ

Kanada'da insülinin keşfi, tıbbi araştırmaların önde gelen zaferleri arasında yer alıyor; ancak bu dönüm noktası niteliğindeki başarının yüzüncü yılını kutlamak için uygun bir tarih var mı? Zaman çizelgesinde, insanlarda kullanımı uygun insülin izolasyonu ile sonuçlanan birkaç aday kilometre taşı var: Bunlar sırasıyla, 17 Mayıs 1921'de, Frederick G Banting ve Charles H. Best'in (John J R Macleod'un gözetiminde) Toronto Üniversitesi, Toronto, ON, Kanada'da klinik öncesi çalışmalara başlaması, 3 Ağustos 1921'de Banting ve Best'in bir köpeğin pankreasından elde edilen ham özlerin, ilk olarak pankreatektomi uygulanan bir köpekte hiperglisemiyi azaltmada aktivite göstermesi ve James B Collip tarafından hazırlanan saflaştırılmış insülin özütünün ilk kez insanlarda kullanılması ve 23 Ocak 1922'de Toronto General Hospital, Toronto, ON, Kanada'da tip 1 diyabetli 14 yaşındaki bir hasta olan Leonard Thompson'ın enjeksiyonlara olağanüstü yanıt verdiği zaman olabilir. Bu tarihlerden herhangi biri, insülinin yüzüncü yılını anmak için dikkate alınmaya değerdi. Ancak, temel olayın aylar önce Londra, ON, Kanada'da meydana geldiğini görüyoruz. Bunu izleyen olaylar, tarihçi Michael Bliss tarafından 1982'de yazılan klasik kitap *The Discovery of Insulin* ve Bliss'in Banting ve diğerlerinin biyografisi dahil olmak üzere çok sayıda kaynaktan iyi bir şekilde belgelenmiştir. Burada, 31 Ekim 1920 sabahı öncesi ve sonrasında, endokrinoloji alanını dönüştüren olaylar anlatılıyor.

### Banting ve Londra, ON, Kanada

Sör Frederick Grant Banting, 14 Kasım 1891'de Toronto'da doğdu. Tıp okuyarak uzmanlık alanında cerrahiye seçti. Kanada ordusunun subay birliğinde asker olarak görev yaptı. Ardından yüzbaşı rütbesine yükseldi ve Fransa'da cephe hattına gönderildi. Bir savaşta sağ koluna şarapnel saplanarak enfeksiyon kaptı. İyileşip 1919'un başlarında Kanada'ya döndükten sonra, Toronto, ON, Kanada'daki Toronto Askeri Ortopedi Hastanesinde çalıştı. Bir süre sonra babasının da yardımıyla bir ev satın alarak muayenehanesini buraya taşısa da planladığı gibi bir kazancı olmadığı için Western Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi ve Fizyoloji Bölümlerinde eğitmen olarak ikinci bir işte çalışmaya başladı. Ayrıca Western Üniversitesi Fizyoloji Profesörü Frederick R Miller'ın bir kedi modelinde serebellar fonksiyon üzerine sürdürdüğü araştırmada gönüllü asistan olarak çalıştı.

---

\* Hegele RA, Maltman GM, *Insulin's centenary: the birth of an idea*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):971-977. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30337-5 makalesinden Serra Muradoğlu tarafından özet olarak çevrilmiştir.

## Fikrin doğuşu

Ekim 1920'de Barron'un bir makalesinde dört vaka raporu yayınlanmıştı; 4. hastada bir taş pankreas kanalını tıkamış ve ekzokrin pankreas atrofisine yol açmıştı, ancak Langerhans adacıkları korunmuştu ve hastada diyabet gelişmedi. Ardından bu çalışmanın hayvan deneyleri yapılmıştı. Bu makaleyi okuduktan sonra, Banting bir aydınlanma anı yaşadı. Diyabetle ilgili olarak, pankreas ekstrelerini izole etmek için potansiyel bir yaklaşım öngördü. Fikrinden o kadar etkilenmişti ki komşusu ve eski sınıf arkadaşı William Tew'i aradı ve onu uzun bir tartışmaya soktu. Banting daha sonra şöyle yazdı: *“Rahatsız olduğum ve uyuyamadığım o gecelerden biriydi. Dersi ve makaleyi düşündüm ... Sonunda sabah iki civarı fikir aklıma geldi. Ayağa kalkıp fikri yazdım ve gecenin çoğunu bunun hakkında düşünerek geçirdim”*. Sonraki hafta, Banting fikrini Frederick R. Miller'a sundu. Western Üniversitesi, temelde bir eğitim kurumuydu ve ne altyapıya ne de bilimsel uzmanlığa sahipti. Neyse ki, karbonhidrat metabolizması konusunda dünya çapında bir uzman olan John J R Macleod Toronto Üniversitesi'nde çalışıyordu. Miller ve Western Üniversitesi'ndeki meslektaşları, Banting'i fikrini Macleod'a sunmaya ikna ettiler.

## Macleod

John James Rickard Macleod, 6 Eylül 1876'da İngiltere, Dunkeld yakınlarında doğdu. Birleşik Krallık Aberdeen'deki Aberdeen Üniversitesi'nde seçkin bir öğrenci olarak 1898'de Tıp ve Cerrahi Lisans derecelerini aldı. 1899'da Almanya'nın Leipzig kentinde burslu fizyolojik kimya okudu. 1900'de İngiltere'deki London Hospital Medical School'da fizyoloji bölümünde çalıştı ve 1902'de Cambridge University, UK'den Halk Sağlığı Diploması aldı. Dikkate değer bir şekilde, 1903'te, ABD, OH, Cleveland'daki Western Reserve Üniversitesi'nde, karbonhidrat metabolizmasına yaşam boyu ilgisinin başladığı, Fizyoloji Kürsüsü'ne gelmesi teklif edildi. Disiplinli bir veri toplayıcısı ve bilgi sentezleyicisiydi. Macleod, Journal of Biological Chemistry ve diğer dergilerin yayın kurulunda görev yaptı ve 1922'de Amerikan Fizyoloji Derneği'nin başkanlığına yükselerek profesyonel organizasyonlarda liderlik rolleri aldı.

## Banting Macleod ile tanışır

Barron'un makalesini okuduktan sonraki hafta, Banting, tesadüfen eski akıl hocası Clarence Starr'ın kızının düğününe katılmak üzere Toronto, ON, Kanada'daydı. Banting Macleod'u aradı ve 8 Kasım 1920'de bir toplantı ayarladı. Başlangıçta, Banting'in pankreas kanalı ligasyonu ile ilgili fikrini duyduktan sonra, Macleod şüpheciydi. Birçok deneyimli araştırmacının, diyabetli hastalarını pankreas özleri kullanarak tedavi etmek için daha önce 400'den fazla girişimde bulunduğunu bildirdi (Banting muhtemelen bunlardan haberdar değildi), ancak bu girişimlerin hiçbiri etkili olmamıştı.

Pankreasın iç salgısı kavramı en az 30 yaşındaydı. 1890'da Josef Freiherr von Mering ve Oskar Minkowski (Strasbourg, Almanya), total pankreatektomiden sağ kurtulan, ancak şaşırtıcı bir şekilde hiperglisemiden kaynaklanan glikozürinin neden olduğu poliüri geliştiren ve diyabette pankreasın rolünü gösteren bir köpek rapor etti. 1905 ile 1920 arasında, dünyanın dört bir yanından bilim adamları Georg Ludwig Zülzer (Berlin, Almanya), Ernest Lyman Scott (Chicago, IL, ABD), Israel Kleiner ve Samuel Meltzer (New York City, NY, ABD), John Murlin ve Benjamin Kramer (Rochester, NY, ABD) ve Nicolae Paulescu (Bükreş, Romanya) dahil, deneylerde hayvanlarda değişen derecelerde glikozüriyi baskılayan ve kan şekerini düşüren

pankreas özütlerinin hazırlandığını bildirdi. Ancak, her proje için aşılmaz görünen bir engel bunun insanlarda çalışılmasıydı. Bu ekstrelerin hastalara uygulanmasında aktivite yokluğu belirgindi, bunu sıklıkla lokal apse oluşumu, enfeksiyonlar, ateş, sepsis ve diğer toksik reaksiyonlar izledi. Bu aşamada, bu çabalar terk edildi. Kabul edilen bilgi, kullanılan ekstrelerin pankreasın iç salgısına ayrılmaz bir şekilde bağlı olduğu, onu yok ettiği veya kirlettiği ve böylece insanlarda güvenli bir şekilde uygulanmasının imkânsız olduğu şeklindeydi. Banting ve Best'in deneyleri sırasında Macleod, araştırma fonlarının yarısını adacıkların anatomik olarak ekzokrin pankreastan ayrılmış olduğu türler olan maymunbalığı ve morina projelerine yönlendirdi. Bu balık modellerinde Macleod, adacıkların, ticari olarak uygun olmak için yetersiz miktarlarda olmasına rağmen, insülin kaynağı olduğunu gösterdi.

### **İşbirliğinin başlangıcı**

Belki de Banting'in enerjisi ve coşkusu Macleod'u etkilemiştir. Çekincelerine rağmen, Macleod en sonunda, minimum araştırma deneyimine sahip bir savaş cerrahı olan Banting'in laboratuvarına gönüllü olarak girmesine izin verdi ve çalışmayı yürütmesini önerdi. Toplantı, Banting'in Macleod'a teklifini dikkatlice değerlendireceğini söylemesi ile sona erdi. Banting yeni açtığı muayenehanesini kapatmak ve yeni taşındığı evini bırakmakta tereddütlüydü. 8 Mart 1921'de Banting, araştırmayı yapma teklifinin hala mevcut olup olmadığını sormak için Macleod ile temasa geçti. 14 Mayıs 1921'de Banting evini kilitledi ve Kanada, ON, Londra'dan ayrıldı.

### **Banting ve Best'in deneyleri**

Banting, Toronto, ON, Kanada'ya vardıktan sonra, projeye başlamak için 17 Mayıs 1921'de Macleod ile bir araya geldi. Yaz boyunca Banting ile çalışmak için başka bir öğrenciyle yazı tura atan veya kaybeden Charles Herbert Best (27 Şubat 1899, West Pembroke, ABD doğumlu) isimli bir lisans öğrencisi ekibe katıldı. Macleod'un titiz protokolü, iki tür hayvan üretmek için Banting'in cerrahi becerisinden yararlandı: kaynak materyali sağlamak için pankreas kanalı bağlı köpekler ve preparatı kullanmak için diyabetli pankreatektomize köpekler. Best, küçük kan hacimlerindeki şekeri ve idrar şekeri, aseton ve nitrojeni ölçmek için en son gerçek zamanlı laboratuvar yöntemlerinde eğitildi. Bu uzmanlığın deneylerin etkinliği için çok önemli olduğu kanıtlandı. Macleod ayrıca pankreas ekstraktları için bir hazırlık yönteminin ana hatlarını çizdi, ilk operasyona yardımcı oldu ve deneyleri denetledi. Bir ay sonra Macleod, İskoçya'ya gitmek üzere bir süre için ayrıldı, ancak yaz boyunca genç araştırmacılarla iletişim halindeydi.

3 Ağustos 1921'de, bunaltıcı sığağa, kötü koşullara ve tekrarlanan aksaklıklara (örneğin, %70 hayvan ölüm oranı) katlanan Banting ve Best, sonunda pankreastan elde ettikleri özlerin uygulandığını gösteren bir deney başlattı. Dört günde dört kez, glikoz düzeyi düştü ve bir köpeğin durumunu iyileştirdi. Daha sonra insülin olarak yeniden adlandırılan bu preparata isletin adını verdiler. Diğer araştırmacılar, önceden varsayılmış bir pankreas endokrin sekresyonu için çeşitli isimler (örneğin, insülin, acomatrol, pankreatin ve hatta insülin) önermişlerdi. Banting, bulgularını 9 Ağustos 1921'de Macleod'a yazdı. Bu süre zarfında Best, Banting için hem teknik hem de psikolojik destek sağladı. Sonuçlar, Banting'in Londra, ON,

Kanada'yı terk etmeye karar vermesine yetecek kadar umut vericiydi. Hayatının geri kalanında Toronto, ON, Kanada'da yaşadı.

### **Collip'i davet etmek**

Macleod, 21 Eylül 1921'de İskoçya'dan Toronto, ON, Kanada'ya döndükten sonra, ek kaynakları ve sonuçların tekrarlanması belirtti. Bu dönemde, Macleod ve Banting arasındaki ilişkide uzun süreli bir aşağı doğru sarmal başladı. Banting'in güvensizliği ve şüpheli doğası, Macleod'un (Banting'e göre) bilimsel toplantılarda orantısız bir şekilde kendisini öne çıkarma eğilimiyle daha da kötüleşti. Ancak fikrin yaratıcısı ve uygulamalı deneyci olarak Banting, kredinin çoğunu kendisinin (ve muhtemelen en iyisini) hak ettiğine inanıyordu. Bliss, Banting'in bir süpervizörün stratejik yön, kaynaklar, finansman ve altyapı sağlayarak bir projeye getirdiği değeri takdir edemeyeceğini iddia etti.

Macleod, Banting'in James Bertram Collip'i (20 Kasım 1892 doğumlu, Belleville doğumlu) davet etme isteğini onurlandırdı ve ham özütün saflaştırılmasına yardımcı olmak için projeye dahil edildi. Collip hormonlara ilgi duyan yenilikçi bir biyokimyacıydı, Macleod'un departmanını rahatlıkla ziyaret ediyordu. Collip, 12 Aralık 1921'de çalışmaya başladıktan sonra, tavşanlarda standart bir insülin aktivitesi analizi geliştirdi. Ardından, %90 alkol kullanarak bir ekstraksiyon protokolü tasarladı; bu, insülinin çözünür olmasına karşın diğer safsızlıklara izin veren önemli bir gelişmeydi. Bu teknik atılım, insülinin sözde son mil problemini çözdü ve Banting ile Best'in hazırlığını insan kullanımı için yeterince saf hale yükseltti. 23 Ocak 1922'de, Collip'in izolatu, tip 1 diyabetli 14 yaşındaki bir hasta olan Leonard Thompson'ın durumunu önemli ölçüde iyileştirdi; 14 günden daha az bir süre önce, Banting ve Best'in uygulaması aynı hastada yalnızca steril apselere neden olmuştu. Hastalarda insülin kullanımı kısa süre içinde klinisyen yardımcı yazarlarıyla birlikte yayınlandı.

### **Üniversite ve eczacılık adımı**

Toronto insülinini küresel standart olarak kurmak için, Toronto Üniversitesi'nin ve ona bağlı hastane ve laboratuvarlarının desteğinden yararlandı. 1922 yazında insülin, Kanada ve dünyanın dört bir yanından diyabetli hastaların tedavisi için Toronto, ON, Kanada'ya gelmeleri için yeterli kalite ve miktarda üretiliyordu. Banting, başlangıçta özel bir hastanede hekim olarak tedavi etme rolünü üstlendi. Bununla birlikte, insülinin önemli etkileri genel halkı ve uluslararası diyabetologları derinden etkiledi, örneğin Elliott Joslin, daha sonra şöyle yazdı: "1922 Noelinde o kadar çok yakın dirilişe tanık olmuşum ki gözlerimin önünde Ezekeil'in kuru kemikler vadisine dair vizyonunun canlandırıldığını gördüğümü fark ettim." Aynı zamanda, Toronto Üniversitesi ve Eli Lilly arasındaki bir ortaklık, ilaç şirketlerinin kaynaklarını devreye soktu. İnsülin için ilk ABD patent başvurusu 3 Haziran 1922'de Collip ve Best adına yapıldı. 1922 sonbaharında Eli Lilly bilim adamı George Walden, insülinin hem saflığını hem de verimini büyük ölçüde artırmak için izoelektrik çökeltme kullandı. Dahası, Kasım 1922'de Danimarkalı Nobel Ödülü sahibi August Krogh'un Macleod'un laboratuvarına yaptığı ziyaret iki şekilde sonuçlandı. İlk olarak, baş müfettişlerle şahsen görüştüktan sonra Krogh, Nobel Ödülü komitesine adaylık mektupları yazdı. İkincisi, Krogh, Toronto Üniversitesi'nden Danimarka'da, kurduğu ve daha sonra Novo Nordisk adını alan Nordisk Insulinlaboratorium'da insülin üretmek için onay aldı.

## Tanınma

Zirve olay, 25 Ekim 1923'te, Karolinska Enstitüsü'nün insülinin keşfi için Banting ve Macleod'a Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü verdiği zaman meydana geldi. Bu ödül, Nobel arşivlerinde nadir bir örneği temsil ediyor: Bilimsel bir başarı, ödülün gerçek şartlarına bağlı kalarak bir önceki takvim yılında elde edildiği için kabul edildi. Ancak Macleod ve Banting arasındaki düşmanlık, insülinin şöhretiyle orantılı olarak büyüdü. Best ile Banting ve Collip ile Macleod, dört kişi de çeşitli zamanlarda önemli katkılarda bulunmuş olarak ödülü paylaştı.

## Sonrası

İnsülin üzerindeki çalışmalarından sonra, dört bilim insanının kariyeri büyük ölçüde farklılık gösterdi. Banting, Kanada'da neredeyse mitolojik bir statüye ulaştı ve tıbbi araştırmaya devam etmek için ömür boyu hükümetten bağış aldı. Banting, bugüne kadar Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün en genç alan kişidir. Ayrıca sanatsal ilgi alanlarını da sürdürerek saygın bir manzara ressamı oldu. 21 Şubat 1941'de, 2.Dünya Savaşı'nda hizmet eden bir uçağın kazasında öldü. Kanada'daki konumu Banting ve Best'in hayranları tarafından olumsuz etkilenen Macleod, Fizyoloji Başkanı olarak Aberdeen Üniversitesi, Aberdeen, Birleşik Krallık'a döndü ve 1935'te öldü. Rolü ve itibarı, tarihi burs sayesinde sürdürüldü. Best, Toronto Üniversitesi'nde Fizyoloji Başkanı oldu ve 1978'deki ölümüne kadar öğretim ve araştırmaya devam etti. Collip, diğer hormonların yanı sıra paratiroid hormonu, tiroid uyarıcı hormon ve folikül uyarıcı hormonu izole ederek endokrinolojide büyük önemi olan bir kişi haline geldi. Kanada ON, Western Ontario Üniversitesi'nde Tıp Dekanı oldu ve 1965'te öldü.

## SON İRONİ

İronik bir şekilde, Banting'in orijinal fikri fizyolojik olarak kusurluydu. Hücrelerini veya insülini korumak için pankreas kanalını bağlamaya gerek yoktu. Tripsin öncüsü olan tripsinojen asiner hücrelerde yerleşik olmasına rağmen, bağırsak lümeninde aktive olana kadar doğrudan sindirim kapasitesine sahip değildir. Ne Banting ne de Macleod bu gerçeği ilk başta anlamadı. Banting ve Best nihayetinde kanala bağlanmayan bütün taze pankreasın insülin kaynağı olarak hizmet edebileceğini buldular. Sorun tripsin değildi, aksine Collip'in güçlü alkol yöntemiyle uzaklaştırılan diğer partiküllerdi. Kanal ligasyonunu ortadan kaldırmanın pratik sonucu, 1980'lerde insan insülini yaygınlaşana kadar standart olan pankreas tedarikinin mezbahalardan edinilmesi oldu.

Günümüzde, toplum hızlı tedavi geliştirmeyi ararken (örneğin, bir COVID-19 aşısı bulmak için Warp Hızı Operasyonu), insülin örneği mucizevidir. Banting, Barron'un makalesini okuduktan 3 yıldan kısa bir süre sonra, insülin yaygın klinik kullanımdaydı. İnsülin çağının yüzüncü yılına girerken, 31 Ekim 1920 sabahı, anmak için uygun bir tarihtir. Banting, Kanada'da 20. yüzyılın en önemli tıbbi keşfine yol açan bir olaylar zincirini harekete geçiren fikrini not aldığı 442 Adelaide Caddesi'nin ikinci katındaki odada yalnızdı. İnsülinin keşfinin endokrinoloji, tıp ve toplum üzerindeki etkisi 100 yıl sonra da yankılanmaya devam ediyor.