

Derleme/Review

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Tarihçesi

History of Endocrinology and Metabolic Diseases

 Mustafa Cesur*

Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, endokrin bezlerin ve fizyolojik olarak bu bezlerden salgılanan hormonların rahatsızlıklarını ve yanı sıra metabolizmayı ilgilendiren bozuklukları inceleyen bir tıp alanıdır. Endokrinolojinin tarihi genel olarak üç aşamaya ayrılır. Birinci aşama endokrinin bileşenlerinin tanımlanması, ikinci aşama analitik endokrinoloji aşaması ve üçüncü aşama sentetik endokrinolojinin oluşması olarak ele alınabilir. Endokrinin bileşenlerinin tanımlanması endokrin bezlerin ilk kez tarif edildiği dönemleri içerir ve iç salgı kavramının ortaya çıkmasıyla son bulur. Analitik endokrinoloji aşamasında hormon kavramı ortaya atılmıştır ve pek çok hormon tanımlanmıştır. Sentetik endokrinoloji döneminde ise hastalıkların oluşumunda hormonların rolü araştırılmaya başlanmış ve teşhis ve tedavi yöntemleri bu dönemde geliştirilmiştir. Thomas Addison 1855'de halsizlik, kusma ve ciltte pigmentasyondan şikayetçi olan bazı hastalarda sorunun adrenal bez kaynaklı olduğunu bildirmiştir. Bu, tarihte ilk defa bir endokrin bez salgı yetersizliğinin gösterilmesidir. Starling sekretin hormonunu tanımlamış ve hormon kelimesini Yunanca "heyecanlandırmak" veya "uyandırmak" (ormao) fiilinden türetmiştir. Sekretin hormonu bu bağlamda ilk kez tanımlanan hormondur. Harvey W. Cushing şimdi Bovie olarak bilinen yeni bir elektro-cerrahi cihazını ilk kez kullanmış ve transsfenoidal cerrahinin önünü açmıştır. Jules Hardy binoküler mikroskop ile hipofiz adenomlarında seçici adenomektomiye geliştirmiş ve transsfenoidal mikrocerrahide devrim yaratmıştır. Banting, Macleod, Best ve Coolip'in keşfinde rol oynadıkları insülin, tip 1 diyabet tedavisinde kullanılmış ve yaşamı tehdit eden bir sağlık durumunu tamamen tersine çeviren ve mutlak bir ölümün önüne geçilmesini sağlayan bir hormon tedavisi olarak tarihte yerini almıştır. Bu derlemede endokrinolojinin tarihçesine bir bakış yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: endokrinoloji, metabolizma hastalıkları, hormon, endokrin tarihi

Sorumlu Yazar*: Dr. Mustafa Cesur, Ankara Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Ankara Türkiye.

E-posta: mustafa.cesur@guven.com.tr

Orcid: 0000-0003-1302-475X

Geliş Tarihi: 09.09.2023 Kabul Tarihi: 14.11.2023

Doi: 10.62351/gmhs.2024.002

Abstract

Endocrinology and metabolic diseases is a field of medicine that examines the disorders of the endocrine glands and the hormones physiologically secreted from these glands, as well as disorders related to metabolism. The history of endocrinology is generally divided into three phases. The first stage can be considered as the identification of the components of the endocrine, the second stage as the analytical endocrinology stage, and the third stage as the formation of synthetic endocrinology. The identification of the components of endocrine includes the period when endocrine glands were first described and ends with the emergence of the concept of internal secretion. At the stage of analytical endocrinology, the concept of hormone was introduced and many hormones were identified. During the synthetic endocrinology period, the role of hormones in the formation of diseases began to be investigated and diagnosis and treatment methods were developed during this period. Thomas Addison reported in 1855 that some patients complaining of weakness, vomiting and skin pigmentation were caused by the adrenal gland. This is the first time in history that an endocrine gland secretion deficiency has been demonstrated. Starling described the hormone secretin and derived the word hormone from the Greek verb "to excite" or "to arouse" (ormao). The secretin hormone is the first hormone identified in this context. Harvey W. Cushing first used a new electrosurgical device, now known as Bovie, paving the way for transsphenoidal surgery. Jules Hardy developed selective adenectomy in pituitary adenomas using a binocular microscope and revolutionized transsphenoidal microsurgery. Insulin, which Banting, Macleod, Best and Coolip played a role in discovering, was used in the treatment of type 1 diabetes and took its place in history as a hormone therapy that completely reversed a life-threatening health condition and prevented certain death. This review includes a look at the history of endocrinology.

Keywords: endocrinology, metabolic diseases, hormone, endocrine history

Giriş

Dünyada Endokrinoloji Tarihi

Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, endokrin bezlerin ve fizyolojik olarak bu bezlerden salgılanan hormonların rahatsızlıklarını ve yanı sıra metabolizmayı ilgilendiren bozuklukları inceleyen bir tıp alanıdır. Endokrin sistemin keşfi, çok çeşitli deneyleri, karşıt ve değişebilen görüşleri ve karşılıklı anlaşmaları içeren uzun bir geçmişe sahiptir (1).

Endokrinolojinin tarihi genel olarak üç aşamaya ayrılabilir; birinci aşama endokrinin bileşenlerinin tanımlanması, ikinci aşama analitik endokrinoloji aşaması ve üçüncü aşama sentetik endokrinolojinin oluşması olarak ele alınabilir.

1. Endokrinin Bileşenlerinin Tanımlanması

Gonadların ilk hekimler tarafından bilindiğine, İskenderiyelilerin milattan önce üçüncü yüzyılda timustan haberdar olduğuna yönelik bilgiler vardır. Tiroid, epifiz ve hipofiz Galen tarafından tanımlanmıştır. Böbrek üstü bezleri, 16. yüzyılda Bartolommeo Eustachi tarafından keşfedilmiştir. Pankreas adacık hücreleri 1869'da Langerhans tarafından, paratiroid bezleri 1880'de Uppsala'da Ivan Victor Sandström tarafından bulunmuştur. İç salgı kavramı ise karaciğer üzerine yaptığı çalışmalarda Claude Bernard tarafından ortaya atılmıştır (2). Bununla beraber daha

on sekizinci yüzyılda Theophile de Bordeu, kana nüfuz eden çeşitli vücut dokularından "yayılmalar" olduğunu yazmıştır. Ondokuzuncu yüzyılda Brown-Sequard ve d'Arsonval bu fikri bilimsel olarak geliştirmişlerdir. Hipotalamusun iç salgı yaptığı Speidel tarafından gösterilmiştir. Masson ise mide-bağırsak yolunun mukoza zarına dağılmış, iç salgı yapan, özelleşmiş endokrin hücreleri; "argentaaffin organı" olarak tanımlamıştır (2). Starling ve Bayliss pankreastan sekretinin salgılandığını göstermiştir ve bu ilk tanımlanan hormondur (3). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Ord. Prof. Dr. Kemal Cenap Berksoy gastrointestinal sistemde etkili sekretin salınımını gerçekleştiren kısmın, duodenumun derin mukoza tabakası olduğunu keşfetmiştir. Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne 1932 yılında aday gösterilmiştir (4). Sekretin hormonunun keşfi günümüzde barsaktan salgılanan inkretin hormonları için öncü bir keşiftir ve böylece barsaktan hormon salgısı olduğu gösterilmiştir (5). Feyrter ise duodenal papillada büyümüş ve yayılmış endokrin hücrelerin oluşturduğu kitlelerden sekretinin aşırı salgılanmasını göstermiştir ve bu endokrin hücrelerin farklılaşmasının semptomatik hastalık yaptığını göstermesi bakımından önemlidir (2).

2. Analitik Endokrinoloji

Endokrin bezlerin iç salgı işlevi fikri, ilk olarak on sekizinci

yüzyılda, 1766'da yayımlanan Haller's Text Book of Physiology'de Hollandalı hekim Ruysch tarafından dile getirilmiş, bu kavram, 1801'de Le Gallois tarafından geliştirilmiştir. Ancak esas olarak tiroid ile ilgili T. Wilkinson King (1836) ve adrenaller için George Gulliver (1840) tarafından belirlenmiştir. İç salgılayanın ilk deneysel kanıtı 1792'de John Hunter'dan ve 1849'da Berthold'dan gelmiştir. Bu ön çalışmalardan sonra Claude Bernard, Thomas Addison ve Brown-Sequard'ın yaptığı çalışmalarla endokrinolojinin zirvesi olarak adlandırılan yıl olan 1855'te iç salgının kesinliği deneysel olarak kanıtlanmıştır (2).

Claude Bernard'ın, 1855'te, karaciğer glikojeninden glikoz salınımını tanımlamak için kullandığı bir ifade olan "iç salgı" terimi geçmişten günümüze gelmiştir ve halen geçerliliğini korumaktadır. İç salgı teriminin Fransız ve Alman literatüründe Bernard'dan çok önce var olması muhtemeldir, ancak Bernard'ın net olarak "iç salgılama" şeklinde konuyu dile getirmesi tarihi olarak iç salgı teriminin ona atfedilmesini sağlamıştır (3). Yine 1855'de Thomas Addison halsizlik, kusma ve ciltte pigmentasyondan şikayetçi olan bazı hastalarda sorunun adrenal bez kaynaklı olduğunu bildirmiştir. Bu tarihte ilk defa bir endokrin bez salgı yetersizliğinin gösterilmesidir. Ancak London Medico-Chirurgical Society, o dönemin en önemli bilimsel yayınlarından Medico-Chirurgical Transactions'da bu olguları bildirdiği makaleyi yayımlamayınca, manik depresif olan Addison intihar etmiştir (3). Hastalık halen Addison Hastalığı olarak bilinmektedir. Richard Bright ve Thomas Hodgkin ile birlikte "Giants of the Guy's Hospital" olarak anılan Addison'un adının bu hastalığa verilmesini nörolog Armand Trousseau önermiştir (6). Trousseau hipokalsemiye görülen karpal spazm bulgusuna adını veren (Trousseau bulgusu) bilim adamıdır (7). Yine aynı tarihlerde Anglo-Fransız-Amerikalı doktor Charles Brown-Séquard, deney hayvanlarında adrenal bezlerin çıkarılmasının her zaman ölümcül olduğunu göstermiştir (3).

İç salgı olgusunun kesinleştiği 1855'den itibaren endokrin bezlerin fizyolojik bilgisi hızla ilerlemiş ve iç salgıların özel kimyasal maddelerden oluştuğu gösterilmiştir. 1905'de Starling ilk kez hormon kelimesini kullanmıştır (2). Starling aynı zamanda Starling Prensibi adı verilen kan ve dokular arasındaki sıvı hareketlerinin kapiller damarlarda plazma ile bunların dışındaki sıvı arasındaki hidrostatik ve kolloid ozmotik (onkotik) basınçlardaki farklılıklar tarafından belirlendiğini gösteren bilim adamıdır (8). Starling hormon kelimesini Yunanca "heyecanlandırmak" veya "uyandırmak" (ormao) fiilinden türetmiştir. Starling ve kayınbiraderi William Bayliss ince bağırsağın innervasyonu ve hareketlerini araştırmış

ve peristaltizmin ilk ciddi tanımını yapmışlardır. 1901-1902 yıllarında pankreas ve duodenumun innervasyonunu araştırırken, Pavlov'un bağırsağın sinir kontrolü üzerindeki deneylerini tekrarlamışlardır. Pavlov, pankreas salgısının yalnızca vagus tarafından uyarıldığını iddia etmiş ve bu çalışmalarıyla 1904 Nobel Tıp Ödülünü almıştır. Starling bu fizyolojik etkide sinirsel uyarının yanı sıra iç salgı kimyasallarının da etkili olduğunu kaleme alınca aynı deneyi Pavlov da yapmış ve ünlü sözünü söylemiştir: "Elbette haklılar. Gerçeğin keşfi için özel bir patent almadığımız açık". Aslında Pavlov'un, pankreas salgısının tamamen sinir sistemi tarafından kontrol edildiğine inandığı açıktır ve 1904'te Nobel Konferansını vermeye geldiğinde, Bayliss ve Starling'in keşfinden söz bile edilmediğinden, kendisine verilen Nobel ödülü ile aslında böyle bir patent aldığına içten içe inanmıştır. Zaman Starling ve Bayliss'in haklılıklarını ortaya koymuştur ve bu fizyolojik etkide sinirsel uyarının yanı sıra "Sekretin" adını verdikleri hormonun etkisini net olarak göstermişlerdir. Sekretinin keşfi ile birlikte Pavlov araştırmalarında ani yön değişikliği yapmış, koşullu refleksler üzerine çalışmaya başlamış ve "Koşullu Refleks" kuramını ortaya koymuştur (3). Günlük yaşamda zamanla kullanılmaya başlayan ve bir deyim haline gelen Pavlov'un köpekleri tanımlaması bu deneylerin hayata yansımalarıdır.

Endokrin bezlerin özel fizyolojisinin tarihindeki son aşama, bu bezlerin bütünleşmesinin ve vücudun metabolik süreçlerindeki düzenleyici rollerinin keşfedilmesidir. Harvey Cushing ve Langdon-Brown'un çalışmaları sayesinde endokrin bezlerin hipofiz ile bütünleşmiş bir sistem oluşturduğu gösterilmiştir (2). Metabolizma kelimesinin ilk olarak 1876'dan sonra Michael Foster tarafından Text Book of Physiology'de kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, terimin daha erken bir kullanımının hücrenin öncüsü Theodore Schwann'ın yazılarında var olduğu görülmektedir. 1839'da "Hücre Teorisi" bölümünde; "hücre oluşumunda yer alan fenomenler iki doğal grupta düzenlenebilir: birincisi, bir hücre oluşturmak için moleküllerin kombinasyonu ile ilgili olanlar; ikincisi, ya hücrenin kendi bileşen parçacıklarındaki ya da çevredeki sitoblastemadaki kimyasal değişikliklerden kaynaklananlardır ve bunlar metabolik fenomenler olarak adlandırılabilirler" denmektedir (9).

Cushing Hastalığını tanımlayan Harvey W. Cushing 1916'da New England Surgical Society (NESS) üyesi olmuş ve ilk üyelerden biri olduğu bu üyelikten 10 yıl sonra 1926'da dernekten istifa ederek ayrılmıştır (10). Cushing, hastalarının bir kısmını sirklerden bulmuştur (11). Hatta bu durum bilimsel makalelere de konu olmuştur; sakallı kadın, dev adam gibi (12).

Sirk yaşamıyla bu iç içe yaşantısı, çeşitli konular için verdiği örneklerde sirk benzetmeleri yapmasına neden olmuştur. Cushing'in NESS aktivitelerine katılımı asgari düzeyde olmuştur. Asla bir toplantıda bildiri sunmamış, kapsamlı özgeçmişinde NESS'ten bahsetmemiştir. Ancak bu, onun cerrahiye ufuk açıcı katkılarından birinin 1926 NESS yıllık toplantısında gerçekleşmiş olduğu gerçeğini değiştirmez. Bu katkı resmi bir yazılı bildiri değildir. Toplantı süresinde gerçekleştirilen ve katılımcı bilim adamlarının izleyebileceği bir beyin tümörü operasyondur. O günkü katkısı, şimdi Bovie olarak bilinen yeni bir elektro-cerrahi cihazının ilk kez bir ameliyathanede kullanımının gösterilmesidir (10). Bu endokrinoloji ile ilişkili hastalıklarda kullanılan en önemli cerrahi prosedürlerinden biri olan transsfenoidal cerrahinin önünü açan icattır. Cushing'in benzersiz cerrahi önsezisi ile biyofizik disiplini kurucusu Dr. Bovie'nin bilimsel dehası arasındaki işbirliğinin sonucudur. Bu, beyin cerrahisinde, aslında tüm cerrahide bir devrimle sonuçlanmıştır. Cushing başarıyla sonuçlanan operasyonu şöyle tanımlamıştır: "Bu operasyon çok halkalı mükemmel bir sirkte" (10). Ancak muhtemelen muhafazakar hekimlerden gelen eleştirilerden rahatsız olmuş ve NESS'ten istifa etmiştir. 1939'da ölümü sonrasında NESS'in yayın organı New England Journal of Medicine dergisinde bir editöryal yayınlanmış ve onun için şu sözler yazılmıştır: "Dr. Cushing'in keşifleri, çalışmaları ve yeni fikirleri, soruları ve sorunları okuması, onu, öğrencilerini ve asistanlarını yanıt için hep laboratuvara götürdü. Yaşamı, çalışmanın fikirleri doğurduğu özdeyişinin olağanüstü bir örneğidir" (13).

Cushing sendromu çok bileşenli bir hastalık olduğu için tanı koyması zor bir hastalıktır ve anında tanı koymak çok da gerçekçi değildir ve yanıltıcı olabilir. Konunun usta isimlerinden Findling, Raff ile birlikte yazdığı Endocrinology and Metabolism Clinics of North America'da yayınlanan bir makalesinde durumu çok güzel özetlemiştir: "Cushing sendromu teşhisini asla gözden kaçırmayan veya nedenini belirlemeye çalışırken asla yanılmayan klinisyenler, hiperkortizolizm şüphesi olan hastalarını gözden kaçırma ve yanılma durumu olan birine yönlendirmelidir" (14).

3. Sentetik Endokrinoloji

Yirminci yüzyılla birlikte hormonların işlevleri ve özellikle hormonal ve sinirsel işlevler arasındaki bağlantı ile hastalıkların oluşumunda hormonların rolü araştırılmaya başlanmıştır. İlk yapılan bir dizi çalışma, endokrin bezlerin ve hormon salgısının bağımsız olarak da işlev görmelerine rağmen, sinir sisteminin etkisi altında olduğunu göstermiştir (2).

Hipotalamus ile hipofiz bezi arasındaki sinirsel bağlantılar

Greving (1918), Roussy ve Mossinger (1933) gibi anatomistler tarafından incelenmiş ve gösterilmiştir. Ransom ve arkadaşları, hipotalamusun supra-optik çekirdekleri ile arka hipofiz arasında karakteristik bir sinir yolunun varlığını tanımlamışlardır (2).

Fizyologlar, sinir uyarımının hormonal salgı üzerindeki etkisini göstermiştir. Bu, Cannon tarafından adrenal için, MacLeod tarafından insülin için gösterilmiştir. Ayrıca, vücudun çeşitli bölgelerine uygulanan uyarıların hipofiz hormonlarının salgılanmasını indüklediği de bu dönemde belirlenmiştir (2).

Son olarak, klinisyenler de hastalıkların teşhis ve tedavi yöntemlerini bu dönemde geliştirmişlerdir. 1900-1930 yılları arasında birçok hormon tanımlanmış ve hormon biyokimyası, üreme döngüsü ve endokrin bezler ile ilgili ameliyatlar konusunda geniş bir yelpazede araştırmalar yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1916 yılında, şu anda Endocrine Society olarak bilinen Association for the Study of Internal Secretions kurulmuştur (1). Özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren gelişen laboratuvar testleri ve görüntülemedeki gelişmeler hastalıkların teşhis ve tedavisinde devrim niteliğinde değişimlerin oluşmasını sağlamıştır.

Hipofiz bezine yapılan girişimler bunun en önemli örneğidir. Bir asırdan fazla bir süre önce hipofiz bezi ve sella tursika lezyonlarına giriş için geliştirilen transsfenoidal yaklaşımın öncüleri Oskar Hirsch ve Harvey Cushing'tir. Cushing her ne kadar hipofiz bölgesine ulaşım için transsfenoidal yolu geliştirmek için uzun süre çalışmış olsa da 1929'da bu yaklaşımı terk etmiştir. Hirsch ve diğer birkaç cerrah, transsfenoidal ameliyatları gerçekleştirmeye devam etmiştir, ancak transsfenoidal yaklaşımın akranları arasındaki popülaritesini koruyamamışlardır. Transsfenoidal cerrahinin yok olmanın eşiğinde olduğu bir dönemde, her biri prosedürü daha da geliştirmek için çalışan 3 önemli cerrah -Norman Dott, Gerard Guiot ve Jules Hardy- yöntemi yeniden canlandırmıştır (15). Bu gelişimde teknolojinin ilerlemesiyle birlikte geliştirilen enstrümanların büyük katkısı vardır. Hardy bir yazısında Buckminster Fuller'in "insan evrimindeki tüm büyük ilerlemeler enstrümanlar alanında gerçekleşti" sözüne atıfta bulunmuş ve transsfenoidal cerrahinin gelişiminde geliştirilen aletlerin ne kadar önemli olduğunu vurgulamıştır (16). 1923'ten 1924'e kadar Cushing'in asistanı olan Dott, transsfenoidal cerrahi ile ilgili deneyimlerini İskoçya'ya Edinburgh'a taşımış ve bu sırada dar çalışma alanında daha iyi aydınlatma sağlamak için ışıklı nazal spekulumu geliştirmiştir. Dott'tan ilham alan Guiot, tekniği benimsemiş ve görüntü rehberliği için intraoperatif radyofloroskopik tekniği kullanmıştır. Guiot'un asistanı olan

Hardy, Kanada'nın Montreal şehrinde binoküler mikroskop ile seçici adenomektomiye geliştirmiş ve transsfenoidal mikrocerrahide devrim yaratmıştır (17). Bu öncülerin öğretileri zaman içinde varlığını geliştirerek sürdürmüştür ve şu anda dünya çapında beyin cerrahları tarafından yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Tekniği benimsetmek kolay olmamıştır. Bir bilimsel toplantıda eleştiriler karşısında söz alan Hardy'nin konuyla ilgili olarak "yaşlı sirk maymunlarına yeni numaralar öğretmek zor olur" dediği rivayet edilir.

Hardy hipofiz adenomlarını "zeytindeki yenibahar" olarak tanımlar. Böylesi küçük bir alanda çalışmak için görüntü kılavuzlu cerrahi, intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme ve salgı yapan hipofiz tümörlerinin fonksiyonel görüntülemesindeki ilerlemeler gibi diğer birçok modern fikir, hipofiz cerrahisine hizmet etmeye hazırdır. Bununla birlikte, özellikle sella seviyesindeki ameliyat tekniklerinin birçoğunun temelleri, unutulmaması gereken ilk öncülerin - Cushing, Dott, Guiot ve Hardy - katkılarına dayanmaktadır.

Bu dönemde pek çok hormon tanımlanmıştır. Örneğin büyüme hormonu 1932'de gösterilmiştir (18). İnsanlık tarihindeki en önemli keşiflerden birisi olan ve klinikte kullanımı ile devrim yaratan hormon ise insülinidir. İnsülinin tanımlanma yolculuğu, 19. yüzyılda köpeklerde pankreasın kesilmesinin diyabetin başlamasına neden olduğunun gözlemlenmesiyle başlamıştır. Ancak o zamanlarda pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yaptığı için insülin izolasyonu zor olmuştur (18). Ekzokrin bir salgı olan tripsin, endokrin salgıyı denatüre ettiği için insülin izole edilememiştir. Frederick Banting, Toronto Üniversitesinde fizyoloji profesörü olan JJR Macleod'a pankreatik tripsinin pankreasın iç salgısını yok etmesini önlemenin bir yolunu bulduğunu söylemiştir; köpek pankreatik kanallarını bağlayarak ekzokrin atrofiyi indüklemeyi ve pankreatektomi uygulanmış köpekleri tedavi etmek için adacık bakımından zengin kalıntı özütlerini kullanmayı önermiştir (19). 1921'de Frederick Banting ve Charles Best diyabetik köpekler üzerinde bir deney yapmış ve hastalığı sağlıklı köpeklerin pankreas adacık hücresi özütleriyle iyileştirmeyi başarmışlardır. Bu, insülinin keşfine işaret etmiştir. Ayrıca, Frederick Banting, pankreasın ekzokrin kısmını ligasyon ile inaktive ettikten sonra insülini izole etmeyi başarmıştır. Tip 1 diyabet hastası olan Leonard Thompson'a 1922 yılında ilk kez insülin enjekte edilmiş ve başarılı olunmuştur. Bu tedaviyle, Thompson'un insülinin keşfinden önce yaşamı tehdit eden sağlık durumu tamamen tersine çevrilmiş ve mutlak bir ölümün önüne geçilmesi sağlanmıştır (1).

Frederick Banting, 1 yıl cerrahi eğitim aldıktan sonra cerrahi eğitimini bırakan, Kanada'da tıp öğrencilerine ders vererek gelirini artıran bir pratisyen hekimdir. Yarı zamanlı çalıştığı Batı Ontario Üniversitesinde görevi öğrencilere fizyolojinin ilkelerini göstermektir. Bu dönemde gecenin bir yarısı, köpekleri hayatta tutarken pankreas kanalını bağlama fikrine kapıldığı söylenir. Bu yaklaşımı kullanarak, pankreasın ekzokrin kısmı inaktif hale gelmiştir. Altı hafta sonra köpekler öldürülmüş ve pankreasları çıkarılmıştır, bu da insülinin ekstrakte edilmesini sağlamıştır (18).

Daha sonra gerçeğe dönüşecek bu fikirle Banting Toronto Üniversitesi'nde fizyoloji profesörü olan Macleod'a çalışmaları geliştirmek için başvurmuştur. İskoç asıllı bir bilim adamı olan Macleod, şüpheli olmasına rağmen, Banting'e hipotezini test etmesi için gerekli tesisleri, araştırma hayvanlarını ve teknik yardımı sağlamıştır (20). Mayıs 1922'de çalışmalar başlamış, 1 ay birlikte çalıştıktan sonra Macleod Haziran 1922'de İskoçya'ya yaz tatiline gitmiştir (21). Banting'e yaz dönemi tatilinde olan tıp fakültesi öğrencileri Charles Best ve Clark Noble'nin yardım edebileceğini söylenmiştir. Macleod, daha önce laboratuvarında çalıştıkları için gerekli biyokimyasal uzmanlığı onların sağlayacağını ve Banting'in de cerrahi deneyiminden yararlanılabileceğini düşünmüştür. Best'in Banting'e ilk ay yardım edeceğine ve Noble'in ona yazın ikinci ayında yardım edeceğine yazı tura atılarak karar verildiği söylenir. Ancak, Best'in yetkin bir cerrahi asistan olması neticesinde ayın sonunda plan değişmiş ve Best'in yerine Noble ile devam etmek akıllıca görülmemiştir (20). Banting ve Best köpeklerde pankreatektomi yapıp pankreas özütlerini ayırmış ve bunları diyabetli köpeklere enjekte etmişlerdir. Bu köpeklerin kan şekerini ölçtüklerinde, kan şekeri seviyelerinin belirgin olarak düzeldiği görülmüştür. Macleod yaz sonunda geri döndüğünde, Banting sonuçlarını sunmuştur. İşin umut verici olduğunu düşünen Macleod, bir biyokimyacı olan James Collip'ten ekibe katılmasını istemiştir. Collip, 22-23 Ocak 1922'de özütlerin ilk başarılı klinik uygulama için büyük ölçüde saflaştırılmasında etkisi olan bir biyokimyacıdır (19). Banting başlangıçta, elde edilen özütün adacık hücre (islet cell) özütü olması nedeniyle 'isletin' adını vermiştir. Ancak daha sonra, deneyler devam ederken, Prof. Dr. Macleod keşiflerinin önemini anlamış ve kısa süre sonra tüm laboratuvarını projeye adanmıştır. Ayrıca maddenin adını da değiştirmeye karar vermiş ve Latince 'ada' anlamına gelen insüla kelimesinden türetilen 'insülin' ismini vermiştir. Dr. James Collip'in yardımıyla ekip sonunda insülini insan kullanımı için saflaştırmayı başarmıştır (22).

İlk olarak 11 Ocak 1922'de Leonard Thompson'a insülin uygulanmıştır. Sonuç olumlu olmuş ancak alerjik reaksiyon

gelişmiştir. Sonraki günlerde saflaştırılma başarılınca 23 Ocak 1922'de yapılan uygulama anlamlı sonuç vermiş ve Leonard Thompson başarılı bir şekilde tedaviden fayda görerek ölüme çok yakın bir haldeyken iyileşerek hastaneden ayrılmıştır (23). 7 Şubat 1922'de Banting ve Best, Toronto Tıp Akademisinde konuyla ilgili bir konferans vermiş ve Mart 1922'de "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus" başlığıyla The Canadian Medical Association Journal dergisinde konuyu yayımlamışlardır. Böylece Leonard Thompson'ın tedavi sürecini detaylı bir şekilde anlatmışlardır (24).

Ekim 1923'de Banting ve Macleod'a insülini keşfi ve klinikte kullanımı nedeniyle Nobel Fzyoloji veya Tıp Ödülü verilmiştir. Fikrin sahibi olduğu için Banting ödül paylaşımını kabul etmek istememiş, hatta ödülü ret edeceğini söylemiştir. Daha sonra ikna edilmiş ve ödül parasını Best ile paylaşmıştır. Macleod ise ödül parasını Collip ile paylaşmıştır. Nobel ödülü kuralları gereği bir ödül üç kişiden fazlasına verilememektedir. Ödül komitesi raportörü August Krogh "Toronto'da şahsen edindiğim bilgilere göre; keşfe yol açan çalışma fikrinin övgüsü şüphesiz Dr. Banting'e ait. O genç ve görünüşe göre çok yetenekli bir adam. Ancak başından beri ve tüm aşamalarda Prof. Macleod tarafından yönetilen deneyleri kesinlikle kendi başına gerçekleştiremezdi. Diğer yazarlar, Macleod ve Banting ile işbirliği içinde çalışmış olarak kabul edilmelidir, ancak kimyager J.B. Collip'ten özel olarak bahsetmek için nedenler vardır. İnsülin üretme yönteminde çok önemli katkılarda bulunmuştur. Ancak bunun ödül verilmesi için yeterli bir gerekçe olduğunu düşünmüyorum" demiştir. Komite esas olarak bu rapor doğrultusunda karar vermiştir. Ödül sonrası Macleod basına "bunu yapan ekip çalışmasıdır" demiş ve ödülün sadece Banting'e ait olmadığını vurgulamıştır (21). Best'in adı ödül töreninde hiç geçmemiştir, daha sonraki yıllarda aday gösterilse de Nobel Ödülünü alamamıştır. Bunun bir hata olduğu 1972'de, insülinin keşfinin 50. yılında, Nobel Ödül Komitesi tarafından resmi olarak kabul edilmiştir (21). Aslında belki de en doğruyu 1954'de süreci araştıran Joseph H Pratt söylemiştir: "Ekibin dört üyesinin de insülinin keşfinde önemli katkıları vardır ve insülini keşfedenler olarak tanınmayı hak etmektedirler" (25).

Endokrin tarihinde pek çok yanlış da yapılmıştır. Eugen Steinach, Viyana'daki Biyolojik Araştırma Enstitüsünde çalışan Viyanalı bir bilim adamıdır. Testis kanalı bağlanırsa (yani modern bir vazektomi), testisin ürettiği testosteron miktarının artacağı, insanlarda gençleşmenin sağlanacağı yönünde bir teoriyi dile getirmiştir. Testosteron miktarını artırmak amacıyla dünya çapında çok sayıda Steinach ameliyatı yapılmış, sonrasında işlemin yanlış olduğu anlaşılmıştır (18).

Sonuç

Endokrinoloji asla yerinde durmamış ve sürekli gelişmiştir. Genetik çalışmalar ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle yavaş yavaş bir aydınlanma oluşmuştur. Ama bununla birlikte pek çok bilinmez aydınlatılmayı beklemekte ve günbegün aydınlatılmaya devam etmektedir. Biz endokrinologlar bu aydınlanma süreçlerinde yer alıyor ve bilime katkı vermeye devam ediyoruz.

Araştırmacıların Katkısı

MC: Fikir/Kavram, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, Eleştirel İnceleme

Çıkar Çakışması

Çalışma hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dutta, Sanchari Sinha. Endocrinology History. News-Medical. <https://www.news-medical.net/health/Endocrinology-History.aspx>. (2022, December 30).
2. Cawadias AP. The History of Endocrinology: (Section of the History of Medicine). Proc R Soc Med 1941; 34: 303-8.
3. Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentary. J Endocrinol 2005; 184: 5-10.
4. Arkan GM, İnce F, Saygın M. Ord. Prof. Dr. Kemal Cenap Berksoy ve Türk Fizyolojisindeki Önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2021; 12: 430- 40.
5. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. Regul Pept 2005; 128: 87-91.
6. Jeffcoate W. Thomas Addison: one of the three "Giants" of Guy's Hospital. Lancet 2005; 365: 1989-90.
7. Leblanc R. The memory for words: Armand Trousseau on aphasia. J Hist Neurosci 2022; 31: 1-19.
8. Michel CC, Woodcock TE, Curry FE. Understanding and extending the Starling principle. Acta Anaesthesiol Scand 2020; 64: 1032-7.
9. Fraser HD. The Date of the Introduction of the Term "Metabolic". Nature 1917; 98: 389-90.
10. Goldfarb WB. Harvey Cushing and the New England Surgical Society. Arch Surg 2009; 144: 476-9.
11. Bliss M. Harvey Cushing: A Life In Surgery. University Of Toronto Press; 2005: 591.

12. Cordingley GE. Harvey Cushing's circus friend, the "world's ugliest woman". *J Lab Clin Med* 1991; 118: 297-8.
13. Editorial Board. Harvey Cushing. *N Engl J Med* 1939; 221: 623-5.
14. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 729-47.
15. Patel SK, Husain Q, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Norman Dott, Gerard Guiot, and Jules Hardy: key players in the resurrection and preservation of transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2012; 33: E6.
16. Hardy J. Reflections on the Evolution of Pituitary Tumor Surgery with Emphasis on the Transsphenoidal Approach. Editor(s): Edward R. Laws, Giuseppe Lanzino, Transsphenoidal Surgery, W.B. Saunders, 2010, pp 1-3.
17. Dow GR. Pituitary Surgery: A Historical Perspective. *Endocrinologist*. 2015; Spring: 8-9.
18. Wass J. The Fantastical World of Hormone. *Endocrinologist*. 2015; Spring: 6-7.
19. Wright JR Jr. Frederick Banting's actual great idea: The role of fetal bovine islets in the discovery of insulin. *Islets* 2021; 13: 121-33.
20. Wright JR Jr. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. *CMAJ* 2002; 167: 1391-6.
21. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002; 48: 2270-88.
22. Tan SY, Merchant J. Frederick Banting (1891-1941): Discoverer of insulin. *Singapore Med J* 2017; 58: 2-3.
23. Wellington A. Leonard Thompson 'ever remembered': The first person to receive insulin. *J Med Biogr* 2022; 30: 64-6.
24. University of Toronto Libraries. Discovery of Insulin at University of Toronto. <https://heritage.utoronto.ca/exhibits/insulin>
25. Pratt JH. A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. *J Hist Med Allied Sci* 1954; 9: 281-9.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).