

Bilimsel Keşfin Beklenmedik Kaynağı: Rastlantı

Küften fare zehirine, oradan ecza dolaplarına; milyonları kurtaran bir ilacın hikâyesi

Bilim tarihi ilginç keşif hikâyeleri ile doludur. Dikkati çeken ise “rastlantı”nın bu keşiflerin pek çoğunun ortaya çıkmasında oynadığı olağanüstü roldür. Bilim insanının olup bitene yepyeni bir gözle bakabilme ve her şeyi sorgulama özelliği ile bir araya geldiğinde rastlantılar milyonların yaşamını etkileyecek keşiflere dönüşmüştür. Pek çok keşfin ortak yönü görünüşte birbiri ile ilgisi olmayan gerçekler arasında daha önce görülemeyen bağlantıların kurulmasıdır. Bilim tarihinde buna en güzel örneklerden biri sığırlarda ortaya çıkan bir kanama hastalığını, fare veya kobay zehirini, başarısız bir intihar teşebbüsünü, bir Amerikan başkanının kalp krizini ve dünya genelinde milyonlarca insanın her gün kullandığı bir ilacı kapsayan hikâyedir. Diğer keşiflerde olduğu gibi, varfarinin hikâyesi de bilim insanlarının laboratuvarlarda geçen sayısız günlerini ve gecelerini, alın terlerini, hem zihinlerini hem de fiziksel kaynaklarını olağanüstü bir kararlılıkla problemin çözümüne odaklamış olmalarını içerir.

Ortaokul yıllarında iken benim kuşağımdan yüz binlerce genci TRT'nin tek kanalına ve siyah-beyaz ekranlara kilitleyen “Küçük Ev” adlı bir dizi vardı. Dizi, yazar Laura Ingalls Wilder'in “Great Plains” (Büyük Ovalar) olarak bilinen topraklarda geçen çocukluk yıllarının Amerikasını ve Amerika'ya yerleşen ilk Avrupa kökenli göçmenlerin yaşamını anlatıyordu. Wilder'in diziyeye kaynak olan kitapları günümüzde Amerikan çocuk klasikleri arasında sayılıyor. Geçtiğimiz yaz ilk defa Great Plains'in bir parçası olan Kuzey ve Güney

Dakota eyaletlerinde seyahat ediyordum. Bu eyaletler, ABD'deki kilometrekareye en az insan düşen üç eyaletten ikisidir. Bu uçsuz bucaksız ovaların yalnızlığını arada bir görülen, ilk göçmenlerden kalma, yarı yıkık yarı ayakta duran, solgun gri renkli bir iki ahşap binadan oluşan çiftlik evleri bozuyordu. Rüzgârla dalgalanan doğal bitki örtüsü uzaktan adeta dalgalı bir denizi andırıyordu. Ovanın ve yol boyunca gördüğüm birkaç küçük tepenin tekdüze rengini yine arada bir görünüp kaybolan çok büyük sığır sürüleri değiştiriyordu.

Anahtar Kavramlar

Bilim tarihi, bilim insanlarını önemli keşiflere götüren rastlantılarla doludur. Günümüzde milyonlarca insanın tedavisinde kullanılan ve bir antikoagülan (kan pıhtılaşmasını önleyen ilaç) olan varfarin de bir tesadüfler zinciri sonucunda keşfedildi.

Onun hikâyesi bir küfle başlıyor, esrarengiz bir kanama hastalığını, fare zehirini, bir intihar teşebbüsünü, bir ABD başkanının kalp krizini ve sonuçta milyonlarca insanın tedavisini kapsıyor.

Varfarin hikâyesi bilim insanının dünyasına ve yaşama bakış açısına da bir pencere aralıyor.





Yüzyılın başlarında bu topraklardaki çiftçilerinin yaşamları, ansızın başlayan bir felaketle alt üst olacaktı. 1921 yılında Great Plains'in Kuzey Dakota'dan başlayıp Kanada'nın Alberta Eyaleti'ne kadar uzanan bölgedeki sığır sürülerinde daha önce görülmemiş, bilinmeyen bir hastalık ortaya çıktı. Eyaletlerin değişik yörelerinde hemen hemen eş zamanlı olarak sığırlar önce iç kanama geçirmeye başlıyor ve bir-bir buçuk ay içinde ölüyorlardı. Normalde problem olmayan küçük kesikler ve çiziklerle başlayan ufak bir kanama bile sığırların ölümüne neden oluyordu; örneğin numara takmak için kulakları delindiğinde kanama bir türlü durmuyordu. Pek çok sığır, merada pıhtılaşmamış kan gölcükleri içinde ölü bulundu. Amerikan tarihinin en büyük ekonomik felaketine, Büyük Depresyon'a doğru gidilen o yıllarda zaten zor durumda olan çiftçiler çaresizlik içinde veterinerlere ve üniversitelerdeki bilim insanlarına koşmaya başladı.

Alberta'dan Frank Schofield adında bir veteriner patolog hastalığı ilk defa 1921 yılında tespit etti ve 1922'de ve 1924'te yayımladığı raporlarla konuyu bilim dünyasına duyurdu. Schofield raporlarında hastalığın tahmin edildiği gibi bir patojenden veya beslenme yetersizliğinden kaynaklanmadığını, hastalığa sığırların yediği küflenmiş "tatlı yonca" otunun neden olduğunu yazdı. Ayrıca hastalığın kurbanlarında kanın pıhtılaşmasının normalden çok daha uzun bir süre aldığını bildirdi. Onunla eşzamanlı olarak, bu sefer Kuzey Dakota'dan bir veteriner, Lee Roderick de hastalığı tespit etti ve daha sonra, 1932'de yayımladığı bir raporda ölen sığırlarda *protrombin* adı verilen ve kanın pıhtılaşmasında görev alan bir proteinin düzeyinin aşırı derecede düşük olduğunu bildirdi. Veterinerler çiftçilere, hayvanlarına bozulmuş tatlı yonca yedirmemelerini, ayrıca hasta sığırlara sağlıklı olanlardan kan aktarmalarını önerdi. Fakat çiftçilerin çoğu hayvanlarını yıllardır bu otlarla bes-



Larry Allain

Tatlı yoncanın yapısındaki kumarin küflenmeye neden olan mikroorganizmanın ürettiği bir enzim tarafından sığırlarda kanamaya neden olan dikumarol'a dönüştürülüyor.

1880'lerden kalma, restore edilmiş bir öncü çiftliği (South Dakota).





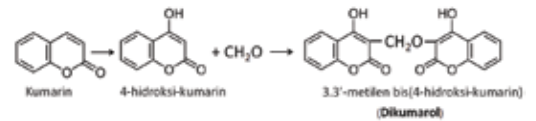
Great Plains'in zengin mera ve otlakları sığır yetiştiriciliğinin gelişmesini sağlamış.

lediklerini ve daha önce böyle bir şey görmediklerini ileri sürerek bu kurama pek de inanmadıklarını gösterdiler. Ama hayvanlarını beslemek için bozulmuş tatlı yonca otunu kullanmayan çiftçiler hastalığın gerçekten de ortadan kalktığını gördü.

O yıllarda sığırların beslenmesinde kullanılan yemler arasında ilk sırayı alan tatlı yonca (*Melilotus officinalis*) aslında ABD'ye Avrupa'dan getirilmişti. Baklagillerden olması ve ekim alanlarının azotunu artırması, ayrıca Great Plains'de iyi büyümesi yaygın olarak kullanılmasında etkin olmuştu. Fakat o yıllarda yağışların aşırı olması sonucunda, *Penicillium nigricans* ve *Penicillium jensi* gibi mikroorganizmalar kış için depo edilen tatlı yonca otunda küflenmeye yol açtı. Normal koşullarda çiftçiler bozulmuş otları hayvanlarına yedirmiyordu, ama o günlerin ekonomik koşullarında başka da çareleri yoktu.

Kanama hastalığına bozulmuş tatlı yoncunun neden olduğu kısa sürede anlaşıldı ama hastalığa neden olan maddenin keşfi uzun bir süre aldı. Bu keşfe giden olaylar zinciri ise, yılların emeği sonucu geliştirdiği çok değerli damızlık hayvanlarını bir bir kaybeden ve neredeyse iflasın eşiğine gelen Ed Carlson adındaki bir çiftçinin, tesadüf eseri Karl Paul Link adındaki bilim insanı ile karşılaşmasıyla başladı. Sığırlarını art arda kaybeden Carlson, 1933 yılının Şubat ayında artık dayanamayıp ölen danalardan birini, hayvanlarına yedirdiği tatlı yoncadan 50 kg

kadarını, plastik bir süt şişesine doldurduğu ve bir türlü pıhtılaşmayan kan örneğini pikabının arkasına atıp aşırı kar yağışlı bir havada, çiftliğinden yaklaşık 300 km uzaktaki Madison şehrine, oradaki Wisconsin Üniversitesi'ne bağlı Zirai Araştırma İstasyonu'na götürdü. Cumartesi günüydü ve istasyon kapalıydı. Büyük bir hayal kırıklığı içinde Carlson birilerini bulmak için bu sefer üniversitenin diğer binalarını denemeye karar verdi. Açık olan bir kapı bulup içeri girdi. İçeride biyokimya bölümüne ait laboratuvarlardan birinde çalışan Karl Paul Link'le karşılaştı. Pikabının arkasındaki ölü danadan, ottan bahsedip bir türlü pıhtılaşmayan kan dolu plastik şişeyi Link'in önüne bıraktı. Link bu karşılaşmayı daha sonra anlatırken Carlson'a "Şu anda yapacak pek bir şey yok, sığırlara bozulmuş otu yedirme ve hasta olanlara sağlıklı sığırlardan kan nakli yap" dediğini aktarıyordu. Carlson Link'in laboratuvarından ayrıldığında saat öğleden sonra 4'tü, ama Link ve öğrencisi Eugen Wilhelm Schoeffel akşam saat 7 ye kadar kanı incelemiş, konu üzerinde tartışmışlardı. Link, notlarında Carlson ile karşılaşmasının onda çok derin izler bıraktığını yazacaktı.



Rastlantı bu ya, bir ziraatçı olan Link tatlı yonca üzerinde, ama onun farklı bir özelliği üzerinde çalışıyordu. Yine ilginç bir şekilde o tarihten kısa bir süre önce Minnesota Üniversitesi, Biyokimya Bölümü'nden asistan profesörlük teklifi almıştı. Bölüm başkanı Ross Gortner, Link'e tatlı yoncadaki, kanama hastalığına neden olan maddeyi bulmak üzere araştırma yapmasını önermişti. Fakat Link bu teklifi geri çevirip Wisconsin Üniversitesi'nin teklifini kabul etmişti. Araştırmasını ise kumarin içeriği az olan tatlı yonca çeşidi elde etmek üzerinde yoğunlaştırmıştı. Kumarin, özellikle yeni biçildiğinde tatlı yoncaya özgü kokuyu veren maddedir. Fakat aynı madde ota "acı" bir tat da verir. Otun tadındaki bu acılık sığırların onu daha az tüketmesine neden olur. Link daha düşük düzeyde kumarin içeren, böylece sığırların sevecek tüketeceği bir tatlı yonca çeşidi geliştirmeye çalışıyordu. Fakat Carlson'la tanıştığı o günden sonra araştırmasını kanama hastalığına neden olan maddeyi bulmaya yönlendirdi.

O günlerde laboratuvarında kan pıhtılaşmasının çalışılması için yeni geliştirilen bir işlemle tavşandan elde edilen kan plazmasında bulunan kimyasal maddeler ayrıştırılabiliyordu. Link'in laboratuvarında da bu teknik kullanılarak hastalığa neden olan madde ayrıştırılmaya çalışıldı. Altı yıllık bir çabadan sonra nihayet 28 Haziran 1939'da kanama hastalığına neden olan madde, Link'in laboratuvarında çalışan Harold Campbell tarafından kristalleştirilip saf olarak yalıtıldı. Maddenin yapısı çözüldüncə 3,3'-metilen-bis[4-hidroksikumarin] olduğu belirlendi. "Dikumarol" adı verilen bu madde, Link'in önceki çalışmalarında tatlı yoncada miktarını azaltmaya çalıştığı kumarinin bir formuydu. Dikumarol, kumarin moleküllerinin birbirine bağlanmasıyla ortaya çıkmıştı. Bağlantı, küflenmeye neden olan mikroorganizmanın ürettiği bir enzim tarafından sağlanıyordu. Bu gerçek, kanama hastalığının neden sadece küflenmiş otları yiyen hayvanlarda ortaya çıktığını da açıklıyordu. Dikumarolün antikoagülant (kanın pıhtılaşmasını önleyici) olduğu laboratuvar deneyleriyle de kanıtlandı. Kanın pıhtılaşması esnasında K vitamininin gerekli olduğu bir basamağı engellediği bulundu. Kanada dikumarol miktarı artınca sığırlarda iç kanama başlıyor ve pıhtılaşma olmadığı için bir-bir buçuk ay içinde ölüyorlardı. Link, K vitamininin dikumarolün etkisine karşı antidot olacağını da açıklamıştı, ama ne yazık ki tıp çevrelerinde uzun bir süre K vitamininin dikumarole karşı herhangi bir etkisinin olmadığı düşünülürdü. Link daha sonra kaleme aldığı, o günleri anlatan kısa özyaşamöyküsünde bu konunun onu çok rahatsız ettiğini yazacaktı.

1945 yılında Link, ailesi ile birlikte gittiği bir piknikte soğukta, aşırı yağmur altında sırsıklam olunca daha önce tedavisini görmüş olduğu tüberküloz hastalığı nüksetti. Bu nedenle sonraki sekiz ayı laboratuvarlardan ve araştırmadan uzak, tedavi ile geçirmek zorunda kaldı. Bütün yapması gereken bu süreyi yatakta geçirip dinlenmekti, ama o zamanını okuyarak geçirecekti. Nedenini kesin olarak bilmiyoruz, ama benim tahminime göre Link tedavi süresince kaldığı yerde kobay görmüş olsa gerek ki fareler ve kobaylarla mücadele konusunda o güne kadar neler yapıldığını öğrenmek üzere okumaya başladı. Yapılabilenleri okuyunca kafasında olağanüstü bir fikir doğdu: Dikumarolü fare zehiri olarak demeliydi!

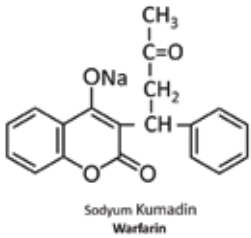
Link ve ekibi dikumarolün yapısını çözdükten sonra, kimyasal yapı olarak ona çok benzeyen, çok sayıda türevini sentezlemişti. Hatta bunlardan bazıları dikumarolden daha etkindi. Link, tedavisi bittikten ve laboratuvara geri döndükten sonra bu türevlerin etkisini fareler, kobaylar, tavşanlar ve köpekler üzerinde denemeye başladı. Bu çalışmalarını sonucu 42 numaralı türevi seçerek fare veya kobay zehiri olarak satılması için Üniversite'yi patent başvurusu yapmaya ikna etti. Seçtiği türeve "warfarin" ismini vermişti. Bu isim, *Wisconsin Alumni Research Foundation*'ın (Wisconsin Mezunları Araştırma Vakfı) ilk harflerinden ve "kumarin" in son dört harfinden oluşuyordu (Türkçede "varfarin"). Zehir kısa sürede yaygınlaştı ve keşfinden sonraki on yıl içinde sadece ABD'de yaklaşık 70 bin ton sattı.

Varfarinin hikâyesi yine bir rastlantı sonucu yepyeni bir yön alacaktı. 5 Nisan 1951'de Philadelphia'daki bir askeri birlikten Link'i aradılar. Yirmi iki yaşında, orduya daha yeni giren bir er intihara teşebbüs etmiş ve acile kaldırılmıştı. Acemi asker orduya girme kararından sonra depresyona girmiş ve kurtuluşu fare zehiri varfarin almakta bulmuştu. Beş gün içinde 567 mg varfarin alan asker hâlâ sağ idi, ancak bu sefer de "tatlı yonca hastalığı" yüzünden hastaneye başvurmıştı. Hastaneye yattıktan sonra kan nakli ve K vitamini tedavisi uygulanan asker tamamen iyileşti. Fakat bu olay varfarinin bir insan tarafından kullanılırsa ne olacağını gösteren ilk vaka olması açısından çok önemliydi. Link daha önce varfarinin suda çözünebilir sodyum tuzunun insanlar için antikoagülant olarak kullanılabilceği önerisinde bulunmuştu, ama doktorlar bu öneriye kulak tıkmıştı. Fakat bu vaka doktorların dikkatini çekti. Kısa bir süre sonra varfarin sodyum, antikoagülant olarak kalp krizi hastalarında pıhtılaşmanın önlenmesi için kullanılmaya başlandı.



Karl Paul Link'in keşfettiği Warfarin ilk olarak fare ve kobay zehiri olarak kullanılmış. (Üstte)

Wisconsin Üniversitesinden Karl Paul Link sığırlarda kanama hastalığına neden olan maddenin dikumarol olduğunu keşfetti. (Altta)



1955 yılının Eylül ayında, o günlerde ABD başkanı olan Dwight Eisenhower kalp krizi geçirmişti. Ayın 29'unda Link "Başkan sizin geliştirdiğiniz bir ilaç ile tedavi ediliyor" yazan bir kart aldı. Bir gün sonra ise başkanın basın sekreteri, başkanın tedavisinde varfarin sodyum kullanıldığını açıklayacaktı. ABD başkanının tedavisinde kullanılmış olması varfarinin kullanımının yaygınlaşmasında önemli bir dönüm noktası oldu. O günden sonra doktorlar kan pıhtılaşmasını önlemek üzere kalp krizi geçiren hastaları, felç hastalarını, damar tıkanıklığı olan hastaları, kalp ritminde bozukluk olan hastaları, suni kalp kapakçığı taşıyan hastaları ve ameliyat sonrası hastaları varfarin ile tedavi etmeye başladı. Sadece 2004 yılında "kumadin" adı ile satılan varfarin 31 milyon reçetede yer aldı.

Bütün bu gelişmelere bakıldığında varfarinin mucize bir ilaç olduğu düşünülebilir. Ancak aradan geçen yıllar ilacın önemli yan etkilerinin olduğunu da gösterdi. Bunlardan en önemlisi özellikle kullanımına başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilen kanamalardı. O kadar ki yine 2004 yılında varfarin acil vakalara en fazla neden olan 10 ilaçtan biriydi. Fakat ilacın yan etkileri aşırı dozda kullanımından kaynaklanıyordu. Bu yan etkisinden dolayı Amerikan Gıda ve İlaç Kontrol Merkezi (FDA) ilacın kutusuna, siyah bir çerçeve içinde, bu tehlikeyi açıklayan bir not yazılması şartı koydu. Varfarini ticari olarak satan Bristol-Myers Squibb şirketi de, 2006 yılından itibaren bu ilacın kutularına "ciddi kanama riski yaratabilir" şeklinde bir uyarı mesajı koydu.

Varfarin tedavisinde ilacın dozunun çok iyi ayarlanması gerekiyordu. İlaç az verilirse kan pıhtılaşması riski hayati tehlike oluşturabiliyordu. Fazla verilirse de bu sefer hastada kanama riski artıyordu. İkinci problem varfarinin tedavi sağlayan dozlarının her hastada önemli ölçüde farklılık göstermesiydi. Örneğin bir hastada günde sadece 1 mg ilaçla arzu edilen antikoagülant işlev sağlanırken, aynı sonucu alabilmek için bir başka hastaya bunun on katı, yani 10 mg varfarin verilmesi gerekebiliyordu. Varfarinin kullanımını zorlaştıran üçüncü problem ise yaygın olarak kullanılan pek çok ilaçla etkileşmesi, ayrıca bazı gıdalarda bulunan K vitamininin varfarinin etkisini azaltması veya önlemesiydi.

Vücudumuza aldığımız ilaçlar kana geçtikten sonra hedef organa ulaşarak kendilerinden beklenen işlevi yerine getirirler. İlaçlar vücutta kullanılırken, özellikle karaciğer tarafından üretilen enzimlerin çalışması sonucu metabolize olur, yani birtakım değişiklikler geçirirler. Bu değişiklikler aslında bir açıdan ilacın vücuttan atılması işleminin başlangıcıdır. Vücutta alınan ilaçlar ve onların metabolize olmuş formları bir süre sonra böbrekler tarafından kandan süzülerek alınır ve idrarla vücuttan dışarı atılır. Yapılan çalışmalar sıkça kullanılan bazı antibiyotiklerin varfarinin metabolize edilmesini azaltarak etkisini artırdığını gösterdi. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerin, normalde bağırsaklarda yaşayan ve K vitaminini üreten bakterilerin sayısında azalmaya neden olduğu ve böylece varfarinin etkisini artırabildiği ortaya çıktı. K vitamini açısından zengin olan yiyecekler de varfarinin etkisini azaltıyordu.

İnsan gen haritasının tamamlanması sonucu ortaya çıkan yeni bilim dallarından biri de genetik yapı ile ilaçlar arasındaki ilişki üzerinde çalışan "farmakogenomik"tir. Bu çalışmalar, hastaların genetik yapılarının göz önüne alınmasıyla doğru varfarin dozunun belirlenmesi konusunda çok önemli bilgiler elde edilmesini sağladı. İnsan gen haritasının tamamlanması sonucu öğrendiğimiz sıklardan biri de, genetik olarak yüzde yüze yakın bir oranda birbirimize benzememize karşın, rastgele seçilen iki kişinin 6 milyar bazdan oluşan genetik malzemesinde, her 1000 bazdan birinde fark olduğu şeklindeydi (bkz. Karaçay, B. Yaşamın Sırrı DNA, TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları, 2010). Örneğin genomun belli bir noktasındaki bir nükleotidin, bir grup insanda G (Guanin) olduğu, ama başka bir grup insanda da T (Timin) olduğu ortaya çıktı. İşte kişiler arasındaki bu farklılığa "tek nükleotid farklılığı" (*single nucleotide polymorphism*, kısaca SNP) adını veriyoruz. SNP'lerin insan gen haritasının hangi noktalarında oldukları ve değişikliklerin neler olduğu, gen haritasının belirlenmesine benzer bir proje ile (Uluslararası HapMap projesi) belirlenmeye başladı. 2009 yılının ilkbaharında projenin üçüncü faz verileri yayımlandı. Şu anda 10 milyonun üzerinde SNP bilgisi elde edilmiş durumda.

Varfarinin değişik kişiler tarafından değişik oranlarda metabolize edilmesinin arkasındaki genetik değişikliklerin (SNP'lerin) belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, CYP2C9 ve VKORC1 adlı iki ayrı gendeki polimorfizmlerin varfarinin tedavi gücünü etkilediği bulundu. CYP2C9 adlı gen, ilaçların metabolize edilmesinde görev alan bir enzimi kodlar. Bu genin bazı insanlarda bulunan bir varyantı, etkinliği daha az olan bir enzim üretir. Bu varyanta sahip kişilerin vücutları varfarini dışarı atmakta etkin olmadığı için, yüksek dozda varfarin aldıklarında kanama riski yüksektir. CYP2C9 geninin bu formuna özellikle beyazlarda rastlanır. Afrikalılar ve Uzak Doğulular arasında ise nadiren görülür. CYP2C9 genindeki değişiklikler, önemli olmakla birlikte, varfarin dozu açısından insanlar arasında görülen farklılığın sadece %10'unu açıklıyor. VKORC1 genindeki polimorfizm ise görülen farklılığın %30'unu açıklıyor. Açık adı "*K vitamini epoksit redüktaz*" olan bu enzim, aslında varfarinin hedefi olan bir proteindir. Bu enzim kanın pıhtılaşmasında görev almış olan K vitamininin yeniden kullanımını, böylece vücut tarafından etkin bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir enzimdir. Varfarin bu enzimin çalış-

masını engelleyerek kan dolaşımındaki K vitamini miktarını azaltır. Sonuçta kanın pıhtılaşmasında görev alan ve bu işlevi yerine getirmek için K vitaminine ihtiyacı olan faktörler çalışamaz olur. Araştırmacılar insanlar arasında VKORC1 açısından iki grup (haplotip grubu) olduğunu buldu. Bunlardan biri düşük-doz haplotip grubu (A), diğeri ise yüksek-doz haplotip grubu (B) olarak adlandırıldı. Bu gruplar Afrikalılarının neden varfarine karşı daha dayanıklı olduğunu da açıklıyordu. Afrikalılarda yüksek-doz haplotip grubu (B) bireylerin daha fazla olduğu bulundu. Asya kökenli insanlarda ise düşük-doz haplotip grubu (A) bireyler daha fazlaydı. FDA, 2007 yılının Ağustos ayında yayımladığı bir bildiri ile "elde edilen yeni genetik bilgilerin, hastaya özel ve doğru varfarin dozunun belirlenmesinde yardımcı olacağını" bildiriyordu.

Hem CYP2C9 hem de VKORC1 geninin hangi grupta olduğunu belirlenmesi ile hastanın kendi genetik yapısına en uygun doz belirlenebilecek ve herhangi bir yan etki yaşamadan tedavi sağlanabilecektir. ABD'deki pek çok sağlık merkezi varfarin kullanacak hastalara genetik test uygulayarak bu kişisel tıp uygulamasını şimdiden yaşama geçirmiş durumda.

Varfarin örneği bilimi kendilerine kariyer olarak seçecek okurlar için de çok önemli mesajlar taşıyor. Yaşama yepyeni bir gözle bakabilme ve her şeyi sorgulama özelliğinin, görünürde birbiri ile ilgisi yokmuş gibi görünen gerçekler arasında daha önce görülemeyen bağlantılar kurabilmenin, çok çalışmanın ve bıkmak usanmak bilmeden problemlerin üzerine gidebilme yetisinin, bilimsel başarının vazgeçilmez unsurları olduğunu göz önüne seriyor. Bunların ötesinde yaşamın zaman zaman önümüze çıkardığı beklenmedik olayların insanlığın kaderini etkileyecek buluşlara dönüşebileceğini ve bu açıdan rastlantıların ne kadar önemli olduğunu da gösteriyor.



Kaynaklar

Link, K. P., "The discovery of dicumarol and its sequels", *Circulation*, Cilt 19, Sayı 1, s. 97-107, 1959.
Mueller, R. L. ve Scheidt, S., "History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future", *Circulation*, Cilt 89, s. 432-449, 1994.

Rieder, M. J., Reiner, A. P., Gage, B. F., Nickerson, D. A., Eby, C. S., McLeod, H. L., Blough, D. K., Thummel, K. E., Veenstra, D. L., Rettie, A. E., "Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose", *New England Journal of Medicine*, Cilt 352, s. 2285-2293, 2005.



Bahri Karaçay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Ayrıca aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi ve Holden Kanser Merkezi üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde araştırmalar yürütüyor. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen sinir sistemi tümörü nöroblastoma ve yine sinir sistemini etkileyen Alexander hastalığına gen tedavisi geliştiriyor. Ayrıca alkolün ve LCM virüsünün fetüs beyni üzerindeki etkilerini araştırıyor.
www.bahrikaracay.com/blog