

TIBBİ BİTKİLERDE ULUSLARARASI BİR İSİM

İHSAN ÇALIŞ



Prof. Dr. İhsan Çalış, genç bir doktora öğrencisiyken yapmak istediği araştırmalar için "bu senin harcın mı?" sorusuyla karşılaştı. Kimine göre, düşündükleri ancak bir Amerikalı, bir Avrupalı bilim adamının harcıydı. O ancak bu yabancı bilim adamlarının yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla kendi sonuçlarını karşılaştırabiliyordu. O ise üzerinde çalıştığı bitkilerin Türkiye’de olmasının kendisine avantaj sağladığını biliyordu. Bu bitkilerin yapısını, içlerinde bulunan etken maddeleri öğrenmek için beklemeye zamanı yoktu. Bu fikirle yola çıktı, yılmadı. Yaşadığı tüm zorluklara, engellemelere karşı emin adımlarla yolunda ilerledi ve sonunda, Türkiye’deki tıbbi bitkilerden çok sayıda bileşiği izole ederek bilime kazandıran uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle, sağlık bilimleri alanında TÜBİTAK Bilim Ödülü’nü almaya değer görüldü.

Farmakognozi doğal kaynaklı ilaçlarla ilgilenen bir bilim dalı. Doğal ilaçların çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımıysa insanlık tarihi kadar eski. Başlangıçta bitkileri, ilacın orijini tanımlamak şeklinde ortaya çıkan bu bilim dalı, diğer bilim dallarındaki paralel bir gelişme gösterdi. Farmakognozi araştırmaları, 1970’li yıllarda

artık bitkiler yerine bitkilerde yeni ilaç hammaddelerini araştırmak biçimine dönüştü. İlk bitkisel kaynaklı moleküllerin izolasyonu 1800’lü yıllara rastlasa da, bunun yoğun bir şekilde uygulanışı 1970’li yıllarda oldu. Yani insanlar, artık bitkileri ilaç olarak, meyvesi, tohumu, gövde kabuğu ya da yapraklarıyla değil de, o kısımlarda bulunan

etken madde olarak görmeye başladılar. Onu elde edelim, geliştirip, ilaca dönüştürelim çalışmalarının peşine düştüler. Sonuçta öyle bir noktaya gelindi ki, tamamen moleküle inildi. Böylece, bütün doğal organizmalar; kara bitkileri, deniz organizmaları, mikroorganizmalar vb. ilaç hammaddesi kaynağı olarak düşünölmeye başlandı.



Prof. Dr. İhsan Çalış, doçentlik tezinde Türkiye’de yetişen *Primula longipes* ve diğer iki *Primula* türünün etken madde gruplarından biri olan saponozitleri tanımladı.

Bu yeni yaklaşım, Prof. Dr. İhsan Çalış’ın doktora başladığı yıllara denk geliyordu. Bu nedenle Çalış’ın ilk araştırma konusu bu iki görüş arasında kaldı. Ya bir kimyasal çalışma olacaktı yani bir tıbbi bitkiyi ya da tıbbi bitkinin benzeri bir türünü araştırmak olacaktı. Örneğin etken maddenin miktarına, oranına yönelik analitik çalışmalar yapacaktı. Ya da, yeni moleküller araştıracaktı. Ancak yeni moleküller araştırmak o yıllarda zaman zaman çok kısıtlı olarak ve bireysel olarak yapılan çalışmalardı. Çalış, Türkiye’nin bitkilerinde ilaç olacak yeni moleküller bulabilirim düşüncesindeydi ve bu düşünceden yola çıkarak yeni moleküller yakalamak için *Saponaria kotschy* Boiss. üzerinde farmakognozik araştırmalar yapmaya başladı.

Saponaria kotschy Boiss. yıllık ya da iki yıl yaşayan otsu bir bitkiydi. Ülkemizde, Orta ve Güney Anadolu’da yaygındı. Çalış, yaptığı ön çalışmalar sonucunda bu bitkinin köklerinin saponozit taşıdığını buldu. Çalışmasında da köklerin taşıdığı ana saponozitin yapısını tayin etmek asıl gayesi oldu. Bunun yanı sıra bitkinin botanik, kök-

lerinin anatomik özellikleri, kök ve köklerden elde edilen ham saponozitin fizikokimyasal özelliklerini de inceledi.

“Saponozitler, sulu çözeltisi çalkalandığında kalıcı köpük veren, sabun gibi köpüren maddelerdir. Doğadaki her bitki bir biyosentez laboratuvarına benzediği için, hepsinde ortak bir takım yapılar olduğu halde iki türü birbirinden ayıran en az kesin bir kimyasal karakter bulunur. Doğa çok basit yapı taşlarını kullanarak bu moleküller oluşturur. Bunların bir kısmına temel metabolizma ürünleri denir, bunlar her bitkide vardır, protein yapıları, karbonhidratlar, yağlar gibi. Bir kısmına da ikincil metabolitler denir. Saponozitler de bu ikincil metabolitlerdendir. Genellikle mukozayı tahriş ettiklerinden dolayı aksırtıcı özelliktedir. Kolesterol ile birleşirler. Hemolitik etkileri de kolesterol ile birleşerek alyuvarların çeperini hemoglobine karşı geçirgen hale getirmelerinden dolayıdır. Bakteri ve mantar öldürücü etkidirler. Şekilsiz, kokusuz ve renksizdirler.” Çalış, doktorasında araştırmaya başladığı saponozitleri doçentlik tezinde de sürdürdü. Bu kez,

Türkiye’de yetişen *Primula* türlerinin saponozitleri üzerinde çalıştı. Çuha çiçeği olarak bilinen bir *Primula* türü, mukoza üzerinde tahriş yaparak balgam söktürücü etki yaratması nedeniyle Avrupa’da ekstreleri ilaçlarda çok kullanılan bir bitkiydi. Ağız yoluyla alındığında bu etkiyi gösterdiğinden çocuklara hazırlanan öksürük şuruplarında doğal olmaları nedeniyle tercih ediliyorlardı. Çuha çiçeğinin köklerinden elde edilen bu saponozit ekstresi, bakteri, mantar ve virüslere karşı, etkiliydi. Ayrıca *Primula* saponinleri, bira mayasının alkol fermentasyonunu durduran en yüksek aktiviteye sahip olmasıyla da dikkati çekiyordu. Çalış, Türkiye bitki örtüsünde bulunan ve daha önce üzerinde hiç çalışılmamış olan biri endemik olmak üzere üç *Primula* türü üzerinde araştırmalarına başladı. Ana amacı, seçtiği *Primula auriculata*, *Primula megaseifolia* ve *Primula longipes* (endemik)’in ana saponinlerinin yapılarını aydınlatmaktı.

Prof. Dr. İhsan Çalış’ın bir diğer araştırma konusu iridoitler oldu. Bunlar açlık veren (tonik) maddelerdi.



Viburnum oricutale

Yurtdışındaki çalışmalarında onu yönlendiren hocası Prof. Dr. Otto Sticher'in çalışma konusu iridoitler olduğundan, Çalış da bu konuda araştırmalara başladı. İridoitler birçok tıbbi bitkinin etken madde gruplarından biriydi

ve çok yeni bir konuydu. "İridoitler daha basit moleküllerdir, fakat yapısal çeşitlilik olarak oldukça zengin bir yapı spektrumu gösterirler. İridoitlerde çok değişik etkilere rastlamak olası. Bunların çoğu acı maddeler olduğu için halk

arasında daha çok tonik olarak bilinirler. Bazıları laksatif (kabızlık giderici) özellik gösterirken kimi de ağrı dindirici özelliğe sahiptir." Bu ve diğer özellikleriyle dikkati çeken iridoitlerden Çalış, çağın hastalıklarına karşı en güçlü olacak etkili yapıyı bulabilmek için araştırmalarını yürüttü. Yanı sıra başka gruplarda da çalışmalar yaptı. Örneğin feniletanoidler üzerinde de çalıştı. Ancak, saponozitler gibi, kimyasal yapı olarak bitkilerin taşıdığı ikincil metabolitler, yani canlı organizmalarda kimyasal tepkime sonucu ortaya çıkan ikincil maddeler içinde yapı tayinleri en zor olan gruplardan birinde çalışmalarına başladığı için daha sonra çalıştığı gruplar üzerindeki araştırmalarında hiç zorluk çekmedi. Ama hedefi her çalışmasında hep aynı oldu. Sürekli olarak metabolitin temel yapısına inmeye gayret gösterdi. Amacı bitkileri temel parçalarıyla incelemek yerine, bitkilerde bulunan metabolitlerin yapısını aydınlatmak oldu. Yeni moleküller bulmak, ak-

En İyiye Başarabilmek

Ailesi Güneydoğulu; ama o babası Ali Rıza Çalış'ın PTT'de görevli olması nedeniyle 1951 yılında Gerede'de doğar. Sekiz kardeşinin desteğiyle ailede yüksek öğrenim tahsilini yapan tek çocuk odur. Babası, bir bankada memur olmasını önerir hep. Bunun nedeniyse, Prof. Dr. İhsan Çalış'ı okutmamak değildir. Baba Çalış, çocuklarına, maddi zorluklar nedeniyle ilerlemekte zorlanacağı düşüncesiyle "bankada memur ol" der. Ama İhsan Çalış, küçüklüğünden beri, "Büyüyünce ne olmak istiyorsun?" sorusuna, bağımsız olarak yaşamını sürdürebileceği meslekler olması nedeniyle "mimar ya da eczacı" yanıtını verir.

İlk, orta ve lise öğrenimini Düzce Lisesi'nde tamamlayan Çalış, yüksek öğrenim için girdiği tek aşamalı üniversite sınavlarını başarıyla tamamlar. Gazi Eğitim Enstitüsü'nün Resim Bölümü'nü kazandığı gibi, Ankara Üniversitesi'nin Eczacılık Fakültesi'ne de puanı yeter. Çocukluğundaki idealini gerçekleştirebilmenin heyecanı ile o eczacılığı tercih eder. Aslında bu seçiminde, kısa sürede mezun olacağı bir okul olmasının da büyük rolü olur. O, eczacı olacak ve ülkesinin en ücra köşelerinde halkına sağlık hizmeti sunacaktır. Çünkü, kendi deyimiyle daha ilkokul yıllarından itibaren bu fikirle, ülkesine yararlı olması gerektiğinin bilinciyle yetiştirilmiştir. Üniversiteye adım attığı yıllardaki ideali de budur. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin bitirdiği yıl, 30 Haziran 1972'de, sınıf arkadaşı ve sonradan eşi olan Ayşe Vesile Akbaba'nın ve ailesinin yönlendirmeleriyle, üniversitede kalma kararı verir. İhsan Çalış, fakülteye girdiğinden

beri farmasötik kimyaya ilgi duymaktadır. Bu dalda kariyer yapmak ister. Ancak bu bölümde kalabilmesi için gerekli olan kadro yoktur. Aynı bölümdeki öğretim üyeleri, ona Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni önerirler. Bir süre ikilem yaşayan İhsan Çalış sonunda önerileri dikkate alır ve önerilen fakültenin anabilimdalı başkanıyla görüşür. Bu kişi Prof. Dr. Ekrem Sezik'tir. Yapılan ilk konuşmada hocasının yaptığı teklifler Çalış'a ilginç gelir. Farmasötik kimya olmasa da farmokognozide de bir şeyler yapabileceğini düşünür. Amaç bir çeşit doğayı keşfetmekse, bunu başka bir açıdan, farmokognozide de yapabilecektir. Salt gelenek üzere, eşini ve ailesini ikna etmek için başladığı üniversitedeki kariyer yaşamı başlamıştır artık. Bir iki ay geçtiğinde Prof. Çalış yaptığı işi sevdiğini fark eder ve devam kararı verir. Doktorası sırasında, Türkiye'deki çalışmalarında bazı eksiklerin olduğunu farkına varır. Yurtdışına gitmesi, aldığı temel eğitimi dışarıda pekiştirmesi gerektiğini hatta bunun kaçınılmaz olduğunu düşünür. Bunun için girişimlerde bulunur ve Amerika'dan davet alır. Hocasına, yurtdışında araştırma yapmak istediğini söylediğinde, ülkenin içinde bulunduğu sıkıntılı günler, üstelik yapmak istediklerinin Türkiye için bir lüks olduğu öne sürülür ve hayır yanıtı alır. Yani yurtdışında araştırma yapmak isteği türlü bahanelerle engellenir. Ancak öne sürülen gerekçeler Çalış'ı asla ikna etmez. Bu dalda yoluna devam edecekse, kendisini yenilemesi, dünya bilimine ayak uydurması gerekmektedir ve o bu gereği yerine getirir. İs-

viçre'ye yaptığı başvuru kabul edilir ve 1982'de İsviçre'ye gider. Davet edildiği yer, İsviçre'de bir federal üniversite olan, Zürih Teknoloji Enstitüsü (ETH)'dür. Doktora sonrası araştırma bursuyla (Swiss National Science Foundation) gittiği İsviçre Federal Teknik Yüksek Okulu Eczacılık Bölümü'nde Almanca eğitim verildiği için bir süre dil kurslarına gider. Böylece farklı bir ülkede, farklı bir anlayış içinde çalışma şansını ele geçiren Çalış, teknik yapı bakımından ne kadar geride olduğunun ama bilgi düzeyi olarak oradaki meslektaşlarından hiçbir eksiğinin bulunmadığını görür. Hatta enstitüde ikinci ayını tamamladığında verdiği bir seminer sonrasında, "bizi şaşırttınız, sizden böyle bir seminer beklemiyorduk" tepkisi onu hem de çok şaşırtır. Bir hocasının ona verdiği bir öğüt aklına gelir: "Yurtdışında hiçbir zaman mütevazı olmamalısın." Gerçekten de Türkiye'de o sıralarda eleştirilen eğitimin hiç de yetersiz olmadığını anlamıştır. Bu nedenle 1982-1983 yıllarında başlayan bu İsviçre dönemi, günümüze kadar devam eder. Aslında İsviçre'deki enstitüden kadrolu olarak kalması teklif edilir. Ancak aile arasında yapılan oylama sonucunda ve özellikle Çalış'ın ülkesinde var olması gerektiği inancıyla bu teklif kabul edilmez. Ancak Çalış, 20 yıldır İsviçre'ye araştırmalar yapmak üzere, düzenli olarak gitmektedir. Yurt dışına açtığı bu yola öğrencilerini de alır. Yıllar önce kendini desteklemeyen anlayışa karşı o hep öğrencilerinin yanında olur. Zaten çalıştığı bilim dalının, bir ekip anlayışıyla başarıyı elde edeceğini

tif olan moleküle ulaşmak, ülkesinde bulunan bitkilerden yeni lider moleküller ortaya çıkarmak için uğraş verdi.

Çalış gibi düşünen bilim adamlarına göre, bitkisel ilaçların etkisi bir orkestradan alınan bir müzik dinletisidir. Çünkü birbirlerinin etkisini artıran, güçlendiren ya da tam tersi azaltan çok farklı yapılar biraradadır. Ona göre, ikincil metabolitlerin kimyasal yapıları bitkilerin alfabesidir. Çalış, bu alfabeği çözersem onların en azından hangilerinin ne kadar sorumlu olabileceğini bulabilirim ya da başka ekiplerle çalışarak ortaya çıkarabilirim diye düşündü ve hep bu düşünceden hareketle çalışmalarını sürdürdü. 1994 yılında TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Grubu'nun desteklediği araştırma projelerinden biri de Çalış'a aitti. Bu çalışmada da, *Cyclamen coum* ve *Cyclamen mirabile* yumrularından elde edilecek saponozitlerin yapı tayinleri ve biyolojik



etkileri konulu çalışmasında da bu alfabenin çözümü peşindeydi. "Kanser ilaçlarına baktığımızda, kullanılan ilaçların çoğunun doğal kaynaktan hareketle elde edildiğini görürüz.



Temsilciliği görevini üstlenir. Ankara Üniversitesi Aromatik ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi, Hacettepe Üniversitesi Araştırma ve Geliştirme Derneği ve Doping Mücadele Vakfı'nın kurucularından olan Prof. Çalış, Türkiye Doping Kontrol'ün de bilimsel kurul üyeliğini yapar. *Planta Medica*, *Journal of Natural Products*, *Phytochemical Analysis*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* ve *Farmasötik Bilimler Ankara Derneği Dergisi* gibi yayınların danış-

manlığı, editör yardımcılığı ve yayın kurulu üyeliği gibi görevleri üstlenir. 12. Uluslararası Bitkisel İlaç Hammeddeleri Toplantısı'nın Ankara'da düzenlenmesinde organizasyon komitesi başkanlığı ve bilim komitesi üyeliği ve İsviçre Zürih'de düzenlenen uluslararası kongrede bilim komitesi üyeliği yapar. Hacettepe Üniversitesi 1998-1999 Akademik Yılı Bilim Ödülü'nü de alan Prof. Dr. İhsan Çalış, Farmasötik Bilimler Derneği, Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, American Society of Pharmacognosy, Hacettepe Üniversitesi Farmakognosi Araştırma ve Geliştirme Derneği ve Ankara Eczacı Odası üyesidir.

Antibiyotiklerinse %99'u doğal kaynaklı. Yine morfin kadar ağrı kesici etkisi yüksek olan bir bileşik, kara kurbağasından elde edildi ve bu ikisi de doğal kaynaklı. Morfin haşhaş bitkisinin temel alkaloiti. Ancak yan etkileri var. Bağımlılık yapıyor; şimdi bilim adamları bu bağımlılık yapıcı özelliği yok etme uğraşısı içindeler. İlaç kimyacılarının yeni ilaç geliştirmede başvurdukları yollardan biri de budur. Bunun amacı doğal bileşikte gözlenen etkiyi artırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler çok farklı çalışma biçimlerini gündeme getirdi. Artık, ekranda bile molekül dizaynı yapılıyor. Bir molekülün etkiden sorumlu gruplarını aynı açıda, aynı uzaklıkta taşıyan moleküller üretmek, orijiniyle ilk bakışta hiçbir ilgisi olmayan molekülden yeni etkili bileşikler elde etmek olası. Ama bütün bu çalışmalarda doğaya yine çok önemli, hatta bulunmaz bir etken madde kaynağı. Prof. Dr. İhsan Çalış bilimsel araştırmalarında işte bu bulunmaz etken madde kaynağını, Türkiye'nin bitkilerinin etken madde kaynaklarını aydınlatmak için yıllar yılı uğraş verdi, 50'ye yakın bitki üzerinde çalıştı ve daha uzun süre bu çalışmalarını, bitkilerin alfabesini ortaya çıkarmayı sürdürecektir. Bunu yaparken de artık yıllar önce olduğu gibi değil, multidisipliner yani birçok bilim dalıyla ortak araştırmalar yapmak gerektiğini düşünüyor. Bunun için de hedefi genç araştırmacıları yetiştirip, onlarla birlikte çalışmalar yapabilmek.

Gülşün Akbaba

düşünmektedir. Aslında bu birliktelikle başarının elde edilmesi yaşamın her alanı için geçerlidir. Prof. Çalış'a da her konuda eczacı olan eşinin büyük desteği olur. Çocukları olan Yüksek Mimar Bahar Deniz Çalış ve dişhekimisi olan oğlu Ali Can Çalış da hep babalarının yanında ona destek olurlar.

27 Şubat 1978'de doktorasını Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bitiren Çalış, 26 Nisan 1983'te doçent ve 7 Ekim 1988'de profesör olur. O, 1986-2000 yılları arasında doktorasını tamamladığı fakültesinde, Farmakognosi Anabilim Dalı başkanlığını yapar. 1993-1996 yılları arasında da Hacettepe Üniversitesi Senatosu Eczacılık Fakültesi Senato