

Çiğdemi Nasıl Bilirsiniz?

Çiğdem bitkisinin ilaç yapımında kullanıldığını duymuş muydunuz? Genetikçilerin vazgeçemediği bir kimyasal olan kolşisin maddesi bu bitkiden elde ediliyor. Tıpkı çiğdem gibi, bitkiler âlemine ait binlerce türün her biri ayrı bir kimya laboratuvarı.

“Çiğdem Kimya Laboratuvarında” kısa bir gezinti yapmak ister misiniz?



Kırlarda karşılaştığımız çiğdem bitkisi, İris ailesinin *Crocus* (Arapçada “kurkum” yani safran sarısı) cinsine aittir. Çeşitli renklerde olan bitki, *Crocus sativus*’un yani doğu mutfağının sultanı olarak bilinen safranın yakın akrabasıdır. Çiğdem’in yüzlerce türü vardır. Genellikle sonbaharda çiçek açan bu bitkinin bazı türlerinin yumruları çiğ veya pişirilerek yenir. Fakat çayır çiğdemi, acı çiğdem, zehirli çiğdem, çakal çiğdemi olarak bilinen çiğdem türü (*Colchium autumnale*) zehirlidir. Panzehiri yoktur. Yenilirse zehirlenmelere yol açabilir. Hayvanlarda ve insanlarda ölümlü sonuçlanan zehirlenme vakaları bilinmektedir. Çiğdem kökü yiyen köpeklerde 13 saat sonra kusma ve ishal görülmüştür. Bu sebeble çiğdem yumrularını yememeli, illa yiyeceksek de ancak zehirsiz olduğundan emin olduktan sonra ağzımıza götürmeliyiz.

Ne ilginçtir, bu zehirli yumruların elde edilen kolşisin adlı madde tıpta yaygın olarak kullanılır. Genetik araştırmalar açısından çok önemli olan kolşisin maddesi ailevi Akdeniz ateşi, gut, Behçet hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç olarak da kullanılır. Kolşisinin 1763’te Viyana’da tedavi amaçlı kullanıldığı da biliniyor. Bir alkaloid olan kolşisinin yapısı 1955’te ortaya çıkarıldı. *Colchium autumnale*’nin etken maddesi kolşisin ince bağırsaklarda emilirken, karaciğerde P450 sistemi ile metabolize olarak parçalanır.

Hücre otoyollarına saldırı

Hamileliğinde düşük geçmişi olan veya ailesinde genetik bir hastalık olan kişiler doktora müracaat ettiklerinde kendilerinden kromozom analizi istenir. Acaba kromozomlarında bir düzensizlik var mı, var ise bu kusur hangi kromozomlarda? Genetik laboratuvarlarında çalışanlar, kişiden aldıkları kanı 72 saat süreyle, 37 °C’de bekletir. Ortama birkaç damla kolşisin ilave edilir. Çiğdemden elde edilen kolşisin, bölünmekte olan hücre iskelet sistemine zarar verir. Mikrotübüller, normalde bölünen hücrelerde kromozomlara yapışarak onları hücrenin kutuplarına doğru çeker. Sonuçta oluşan iki yavru hücreye eşit sayıda genetik madde dağıtılmış olur. Mikrotübüller, hücre iskelet sisteminin ana proteinleridir. Kargo proteinleri mikrotübüllerin oluşturduğu yollarda posta taşımacılığı yapar. Mikrotübüller, hücrenin otoyollarıdır. Hücredeki protein yollar üzerinde kargo taşımacılığı yapılır. Kargo molekülleri, nano büyüklükteki bu otoyollar üzerinde moleküller motorlar denilen postacılarla bir o yana bir bu yana taşınır. İşte kolşisin bu otoyolları bozarak trafiği alt üst eder. Laboratuvar ortamındaki hücrelere kolşisin ilavesi ile otoyollar bozulur. Kromozomlar ortada öylece kalakalır, çünkü seyahat edecekleri yollar hasar görmüştür. Bu kromozomlar cam üzerine yayılıp boyanır ve incelemeye alınır. İnceleme sonunda kromozomlarda sorun olup olmadığı anlaşılır.



Sanki bu iş için varlar

Ailevi Akdeniz ateşi, FMF olarak da bilinen genetik bir hastalıktır. Kişinin hasta olması için hem annesinde hem babasında bu hastalıktan sorumlu gen olmalı, kişi hem annesinden hem babasından bu sorumlu genleri almalıdır. Yani anne ve baba taşıyıcı ise çocuğun hastalığa yakalanma ihtimali % 25’tir. Bu hastalıkta pirin adlı protein hatalı sentezlenmiştir. Karın ağrısı ve ateş atakları olur. Apandisit ile çok karıştırılır. Hatta yanlışlıkla apandisti alınan hastalar bile vardır. FMF etnik dağılım gösterir. Yahudiler, Araplar, Türkler, Ermeniler ve Güney Afrikalılarda daha sık görülür. Türk toplumunda yapılan bir çalışmaya göre FMF mutasyonu sıklığı % 25’tir. Yani her dört kişiden birinde mutasyon vardır. Ama mutasyonun olması illa hastalık anlamına gelmez. Genetik bir test ile taşıyıcı olup olmadığımızı anlayabilirsiniz. Evlilik öncesi yapılacak taşıyıcı tarama testleri de faydalı bilgiler verir.

Kolşisin, FMF tedavisinde başarıyla kullanılan en etkin ilaçlardan biridir. Tedavi başarısı yüksektir. Doktor kontrolünde kullanıldığında etkilidir ve ciddi bir yan etkisi yoktur. Ateşli atakların % 65’inde tamamen düzelme, % 20-% 30 kadarında atak şiddeti ve sayısında azalma görülür. % 5-% 10 hastada yanıt alınmaz. Ağızdan günlük kolşisin tedavisi FMF ataklarının sıklığını, şiddetini azaltır ve organlara zararlı olan amiloidoz (amiloid adlı proteinin doku ve organlarda birikerek zarar vermesi) gelişimini önler. Uzun süre kolşisin kullanımının gebelik, cenin gelişimi ve doğum sonrası gelişim üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmektedir.

Peki, çiğdemden elde edilen kolşisin, hangi mekanizma ile bu kadar faydalı işi yerine getiriyor? Kolşisin, hastaların hücrelerinde nasıl etkili oluyor? Kolşisin hücrelerin iskelet sistemlerindeki mikrotübülleri bozar. Bu şekilde hücrelerin hareketi, bölünmesi ve etkinleşmesi engellenir. Kolu kanadı kırılan bu hücreler ateş ataklarına karşı etkin olamaz. Mitoz bölünmeyi etkilediği için kolşisine “mitotik zehir” de denir. Kolşisin ayrıca ateş ve inflamasyon (yanğı) olayında nötrofil hücrelerini etkilediği için anti-inflamatuar bir ilaçtır. Yanğı olayında rol alan nötrofiller çalışmazsa yanğı da azalır. 2009’da ABD Gıda ve İlaç Kurumu, FMF ve gut tedavisinde kolşisin kullanımına onay vermiştir. Burada en ilginç nokta, kolşisinin sanki bu hastalığa özgü bir ilaç olmasıdır. Sanki bu iş için var gibi! Tıpkı anahtar kilit uyumu gibi çiğdem zehiri de FMF’ye birebirdir. Kolşisin bizlere galiba şunu söylüyor: Çayırarda, ormanlarda gördüğümüz şeylere daha dikkatli bakmalı, zehirli bir maddedeki gerçek güzelliği ve faydaları araştırmacı bir ruhla incelemeliyiz.



Kralların hastalığından akıllı bombalara

Kralların hastalığı olarak bilinen gut hastalığı, fazla protein tüketimi sonucu kanda ürik asit artması ile kendini belli eder. Bu hastalığın tedavisinde de kolşisin kullanılır. Kanser tedavisinde kullanımı için de yoğun araştırmalar sürüyor. Kanser hücrelerinin mikrotübülleri hasar görürse, yani kanser hücreleri bölünmez ve vücuda zarar veremezler. Kanser hücreleri fazla bölündükleri yani fazla mitoz bölünme geçirdikleri için kolşisin kanser hücrelerinde daha etkilidir. Bununla beraber kolşisin normal hücrelere de zarar verir. Uyuşukluk, bulantı, saç dökülmesi gibi birçok yan etkisi olabilir. Bu yüzden kullanımı tartışmalıdır. Farelerde yapılan bir çalışmada zehir etkisi azaltılan kolşisin, vücutta verildiğinde sağlıklı hücrelere zarar vermezken kanser hücrelerini öldürmüştür. Çünkü kanser hücreleri açgözlü davranarak kolşisini içlerine almıştır. Bu sebeple bu ilaca “becerikli bomba” adı verilmiştir. Yeni başlayan bu çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır. *Taxus brevifolia* adlı ağacın kabuğundan elde edilen Paclitaxel de (taksol) mikrotübüllere zarar veren başka bir kanser ilacıdır. Kolşisin, mikrotübüllerin oluşumunu engellerken, taksol oluşmuş mikrotübüllerin geri dönüşümünü engelliyor. Ama sonuç aynı oluyor. Mitoz zarar görüyor.

Bazı ağaçların kabuklarından elde edilen mitoz zehiri (taksol), çiğdem gibi bazı bitkilerin zehirli yumrularından elde edilen kimyasal maddeler (kolşisin), kiminin de yaprakları gözümüzün önünde, araştırma yapılmayı bekleyen büyük bir laboratuvar olarak duruyor. Bakalım araştırmacılar bunlar gibi daha neler keşfecek ve insanlığın hizmetine sunacak.

Kaynaklar

- Nagesh, K. R., “Suicidal plant poisoning with *Colchicum autumnale*”, *Journal of Forensic Legal Medicine*, Cilt 18, Sayı 6, s. 285-287, Ağustos 2011.
 Kupper, J., “A fatal case of autumn crocus (*Colchicum autumnale*) poisoning in a heifer: confirmation by mass-spectrometric colchicine detection”, *The Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, Cilt 22, Sayı 1, s. 119-122, Ocak 2010.
 Bhat, A., “Colchicine revisited”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Sayı 1173, s. 766-773, Eylül 2009.
 Fabre, A. J., “The autumn crocus: two millenniums of actuality”, *History Science Medicine*, Cilt 39, Sayı 2, s. 143-154, Nisan-Haziran 2005.

Harika Moleküller: Fitokimyasallar

Fitokimyasallar (karbonhidratlar, yağlar, proteinler, vitaminler ve mineraller dışında) bitki kaynaklı, doğal kimyasal bileşiklerdir. Fitokimyasal moleküller (Yunancada “*phyto*” yani bitki) vitamin ve minerallerin aksine, klasik anlamda besin olarak kabul edilmez. Yüksük otundan elde edilen dijitalis ve kınakına (*Cinchona officinalis*) ağacından elde edilen kinin yüzyıllardır hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Fitokimyasalların serbest radikal denen ve vücudumuzdaki hücrelere saldıran molekülleri zararsız hale getiren antioksidan özellikte olması çok önemlidir. Mesela vişnede ve lavantada bulunan perillil alkolün pankreatik tümörleri, turunçgillerin kabuğunda bulunan limonenin ise meme tümörlerini küçülttüğü laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir

Kolşisin $C_{22}H_{25}NO_6$

