



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Pınar PORTAKAL^{1,a,*}
Tuğba GÜRKÖK TAN^{1,b}

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi Gıda ve Tarım Meslek Yüksek Okulu, Çankırı

ORCID^a: 0000-0002-5994-5872

ORCID^b: 0000-0003-0599-5628

***Sorumlu Yazar:** Pınar PORTAKAL
E-Posta: pinarportakal@karatekin.edu.tr

Geliş Tarihi: 01.12.2023

Kabul Tarihi: 24.01.2024

15 (1): 01-10, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1398945

Makale atfı

Portakal, P. ve Gürkök Tan, T. (2024). *Papaver somniferum* (Haşhaş) Bitkisinin Alkaloidlerinin Farmakolojik ve Toksikolojik Özellikleri, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (1), 01-10. DOI: 10.38137/vftd.1398945.

***PAPAVER SOMNIFERUM* (HAŞHAŞ) BİTKİSİNİN
ALKOLOİDLERİNİN
FARMAKOLOJİK ve TOKSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

ÖZET. Endüstriyel ve tıbbi açıdan önemli bir bitki olan *Papaver somniferum* L. (haşhaş) uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Haşhaş, morfin, kodein, tebain, papaverin, noskapin ve narsein gibi güçlü alkaloidleri üretmektedir. Bu alkaloidler, ağrı kesici (analjezik), öksürük bastırıcı (antitusif) ve bazı durumlarda yatıştırıcı (sedatif) etkilere sahiptir. Morfin, kodein ve diğer alkaloidler, şiddetli ağrıları hafifletmek için kullanılan güçlü analjeziklerdir. Bu nedenle, cerrahi operasyonlar veya şiddetli ağrı durumlarında kullanılmaktadırlar. Uygun şekilde kullanıldığında, ağrıyı hafifletebilirler, ancak kötüye kullanıldığında bağımlılık ve yan etki riski taşırlar. Kodein ise öksürüğü bastırıcı etkisi nedeniyle öksürük şuruplarında sıkça kullanılmaktadır. Bazı alkaloidler, uykusuzluk tedavisinde kullanılabilirler. Bu etkilerinin yanısıra antioksidan, antimikrobiyal, antikanser etkileri de araştırılmaktadır. Bu derlemede, haşhaş bitkisinin alkaloidlerinin bazılarının farmakolojik ve toksikolojik özellikleri hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alkaloid, farmakoloji, haşhaş, *Papaver somniferum*, toksikoloji.

ALKALOIDS OF THE *PAPAVER SOMNIFERUM* (OPIUM POPPY) PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES

ABSTRACT. *Papaver somniferum* L. (poppy), an industrially and medicinally important plant, has a long history of use. Poppy produces potent alkaloids such as morphine, codeine, thebaine, papaverine, noscapine and narceine. These alkaloids have analgesic, cough suppressant (antitussive) and, in some cases sedative effects. Morphine, codeine and other alkaloids are powerful analgesics used to relieve severe pain. They are therefore used for surgery or severe pain. When used properly, they can relieve pain, but when abused, they carry a risk of addiction and side effects. Codeine is often used in cough syrups for its antitussive properties. Some alkaloids can be used to treat insomnia. In addition to these effects, their antioxidant, antimicrobial and anticancer effects are being investigated. This review aims to provide information on the pharmacological and toxicological properties of some of the alkaloids of the poppy plant.

Keywords: Alkaloid, opium poppy, *Papaver somniferum*, pharmacology, toxicology.

GİRİŞ

Bitkiler çeşitli hastalıkların tedavisinde ve dolayısıyla ilaç yapımında kullanılan çok sayıda metabolit üretebilme potansiyeline sahiptir ve yaşamın başlangıcından bu yana pek çoğu ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu bitkiler arasında çok sayıda farmakolojik etkiye sahip fitokimyasallar üreten *Papaver somniferum* L. (haşhaş) bitkisi de bulunmaktadır. Haşhaş Papaveraceae familyası Papaver generusu içinde yer alan tek veya çok yıllık otsu bir bitkidir. Bu familyaya ait türler genellikle kuzey yarımkürenin ılıman ve subtropikal bölgelerinde yayılış göstermektedirler (Seçmen ve ark., 1995). Türkiye Papaver türleri bakımından oldukça zengindir. Papaver cinsi içerisindeki türler sistematik olarak 28 genus ve 250 tür altında toplanmaktadır. Ülkemizde 3'ü çok yıllık, 4'ü tek yıllık toplam 7 genusa ait türler bulunmaktadır (Güner, 2012).

Haşhaş, kayıtlı tarihteki en eski şifalı bitkilerden biridir. Eski zamanlardan beri insanlar tarafından tıbbi ve gıda bitkisi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bitkinin Küçük Asya'dan köken aldığı düşünülmektedir, ancak kesin keşif zamanı ve yeri bilinmemektedir. Haşhaştan ilk kez MÖ 3000 yıllarında Çivi yazısı ile yazılmış Sümer kil tabletlerinde sabahın erken saatlerinde haşhaş sakızının toplanması ve afyon üretimi de dahil olmak üzere afyon ekiminden bahsedilmektedir. Sümerler afyona, günümüzde bazı dünya kültürlerinde hala afyon için kullanılan bir terim olan "Gil" ("mutluluk") adını vermişler ve afyon haşhaşının "Gil Hul" ("neşe bitkisi") olarak bilinen bir ideogramını oluşturmuşlardır. Hitit ve Urartu uygarlıklarına ait iğne formlarında ve çeşitli eski çağ uygarlıklarının tıbbi tedavi uygulamalarında haşhaşın sıklıkla kullanıldığı belirtilmiştir (Erol ve Yanık, 2019).

Afyon (opium) kelimesi Yunanca kökenli olup, "opos" (meyve suyu) ve "opion" (haşhaş suyu) kelimelerinden türemiştir. Afyonun ağrı kesici ve uyku getirici etkisinden klasik Yunan literatüründe sıklıkla bahsedilir. Romalıların afyonu ilaç ve zehir olarak kullandıkları hatta imparator Neron'un düşmanlarını yok etmek için afyon da dahil olmak üzere çeşitli bitki zehirlerini kullandığı belirtilmiştir (Schiff, 2002).

Dünyada afyon haşhaşı ekimi Birleşmiş Milletler kontrolü altında yürütülmekte olup aralarında Türkiye, Hindistan, Avustralya, Çek Cumhuriyeti, Macaristan'ın da bulunduğu sınırlı sayıda ülkede yasal olarak üretilmektedir (International Narcotics Board, 2023). Geleneksel üretici olan Türkiye'de ise üretimi Afyonkarahisar, Amasya,

Burdur, Çorum, Denizli, Isparta, Kütahya, Tokat, Uşak illerinin tamamı ile Balıkesir, Eskişehir, Konya ve Manisa illerinin bazı ilçelerinde olmak üzere toplam 13 il'de yapılmaktadır (TMO Haşhaş Raporu, 2019).

Haşhaş bitkisini üretmiş olduğu benzilzokinolin alkaloitleri (BIA) bu bitkiyi tıbbi anlamda en önemli özelliğidir. Bitkinin kök, gövde, kabuk, yaprak, çiçek, tohum veya tamamından bitkisel ilaçlar elde edilmektedir (Ameri ve ark., 2015). Afyon (opium), haşhaş bitkisinin olgunlaşmış kapsülünün çizilmesiyle sızan sıvının katılaştırılması sonucu elde edilir (Özgen ve ark., 2017). Elde edilen sütlü sıvı iyice kurutulularak afyon tozu hazırlanır. Afyonda ağırlık esasına göre %25'e varan oranda alkaloid bulunmaktadır (Masihuddin ve ark., 2018). Alkaloidler kimyasal yapılarına göre fenantren ve benzilzokinolin türevleri olmak üzere ikiye ayrılır. Fenantren türevleri başlıca morfin, kodein ve tebain, benzilzokinolin türevleri ise papaverin, noskapin olarak belirtilmiştir (Gençay, 2013).

Farmakolojide opiyatlar veya opioidler olarak adlandırılan bu doğal kaynaklı alkaloidler merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde oldukça yaygın baskıya yol açmalarının yanında, güçlü ağrıkesici etkisi olan maddelerdir (Kılıç, 2017). Uygulanan miktarlarına göre, MSS'ni hafif bir yatışma halinden başlayarak derin komaya kadar değişen derecede baskı altına alırlar. Ayrıca hayvan sağlığında premedikasyon olarak hayvanların sakinleştirilerek yakalanması, ishal tedavisi ve önlenmesi ile doping amaçlı kullanılmaktadır (Kaya ve ark., 2002).

Bu derlemede, haşhaş bitkisinin alkaloidlerinin bazılarının farmakolojik ve toksikolojik özellikleri hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

HAŞHAŞ BİTKİSİNDE SENTEZLENEN FARMAKOLOJİK ÖNEME SAHİP ALKALOİTLER

Haşhaş, narkotik analjezik morfin, anti-kanser ajan noskapin, öksürük önleyici kodein, antimikrobiyal sanguarin, damar genişletici papaverin gibi farmasötik özelliklere sahip BIA'lar üretmektedir (Desgagné-Penix ve ark., 2010). Ayrıca tebain, hem doğal haşhaş ürünleri olan kodein ve morfin üretiminde hem de yarı sentetik alkaloidler olan naltrekson ve hidrokodon üretiminde kullanılmaktadır (Pei ve ark., 2021).

Afyonun alkaloit içeriği yaklaşık %10-20'dir ve bu bitkiden 40'tan fazla alkaloit çeşidi izole edilebilmektedir. Bu alkaloitlerden sadece beşi kantitatif miktarın

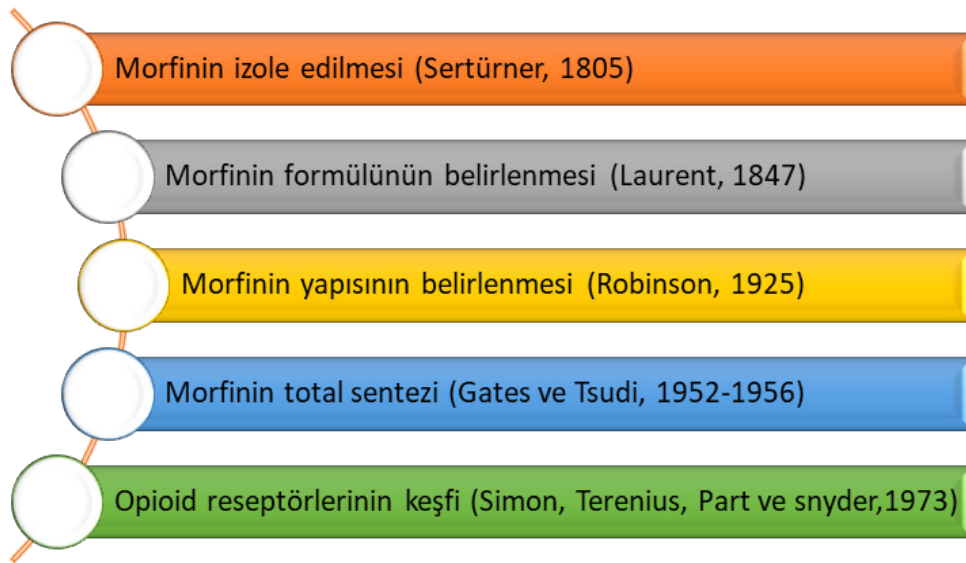
neredeysi tamamını oluşturmaktadır. Bunlar: morfin (%8-17), kodein (%0,7-5), tebain (%0,1-2,5), papaverin (%0,5-1,5), noskapin (narkotin) (%1-10) alkaloidleridir ve tıbbi alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Bruneton, 1995). Ham afyondaki alkaloidlerin miktarları değişlik göstermektedir. Bunda nem, toprak, iklim koşullarındaki farklılıkların önemli ölçüde etkisi vardır. Diğer bir etkin faktör de hasat zamanıdır. Mesela afyonun erken alınması, ham afyondaki kodein miktarının daha yüksek, morfin miktarının daha düşük olmasına neden olur (Ayhan ve Yıldırım, 2021).

Morfin

Afyonun ana alkaloidi olan morfin ilk defa 1805 yılında Friedrich Sertürner tarafından afyondan izole edilmiş olup uyku tanrısı Morpheus'a ithafen morfin adı verilmiştir. Kimyasal formülü ilk defa 1925 yılında belirlenmiş ve total sentezi 1952-1956 yılları arasında gerçekleştirilmiştir (Şekil 1). Morfinin yapısında fenolik, sikloheksan, sikloheksanol, N-metil piperidin ve kısmen doymuş furan halkası olmak üzere beş halka bulunmaktadır (Şekil 2) (Benyhe ve ark., 2015). Morfinin tek kaynağının afyon haşhaşı olduğu ve hiçbir biyoteknolojik yöntem ile şimdiye kadar sentezlenemediği bilinmektedir. Dolayısıyla morfinin sadece ekzojen uygulaması

yapılmaktadır. Ancak yapılan bir araştırmada insan nöroblastoma hücrelerinde *de novo* morfin biyosentezinin gerçekleştiğini göstermiştir.

Farmakokinetik açıdan incelendiğinde morfinin gastrointestinal yoldan hızlı bir şekilde absorbe edildiği bildirilmiştir. Ancak, ilk geçiş etkisine uğradıkları için terapötik etkinin ortaya çıkabilmesi için oral dozların parenteral dozlara oranla daha yüksek olması gerekebilir (Katzung ve ark., 2014). Vücutta hızlı bir şekilde beyin, böbrek, karaciğer, dalak ve akciğer gibi fazla kanlanan organlara dağılır ve ayrıca farklı oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. 2 saat yarılanma ömrüne sahiptir. Karaciğerde metabolize olan morfin daha sonra böbreklerden atılır. Morfin, uygulandığında vücutta en ilk MSS'ni etkileyerek ağrının kesilmesini sağlar, kuru öksürüğün tedavisinde kullanılır, medullanın gerisinde kemoreseptör trigger zonunu doğrudan uyararak bulantı ve kusmaya yol açar. Keyif verici özelliğinden dolayı alışkanlık yaptığı için hekim kontrolü dışında kullanımı çeşitli tehlikelerinden dolayı yasaklanmıştır (Tomkins, 2001; Öztürk, 2022). Subkutan (SC) ya da intra musküler (IM) yoldan 10-15 mg ve intra venöz (IV) 4-6 mg dozlarında uygulandığında analjezik etkisi yaklaşık 4 saat sürer, SC 100- 200 mg'ı uygulaması ölüme yol açar (Kaya ve ark 2002; Dökmeci 2020).



Şekil 1. Morfin ve ilgili reseptörlerin keşfinin kronolojisi.

Kodein

Morfinden sonra 1832 yılında kodein izole edilmiştir. Kimyasal yapısı Şekil 2'de belirtilmiştir. Kodein, ağrı kesici etkisi morfinin yaklaşık 1/20, aspirinin ise 10 katıdır. Kullanımı daha çok öksürük kesici alandır. Yüksek dozlarda kodein alımında karın ağrısı, mide bulantısı, kabızlık, ishal, solunum depresyonu, kaslarda ani kasılmalar (miyoklonus), idrar retansiyonu, sedasyon ve kaşıntı gibi yan etkilere sebep olabilir (Kaboudin ve Sohrabi, 2021). Genellikle oral yolla nonsteroid analjeziklerle kombine olarak kullanılır. Bağımlılık yapma etkisi bağımlılık yapan diğer grup ilaçlara göre daha azdır (Dökmeci 2020).

Tebain

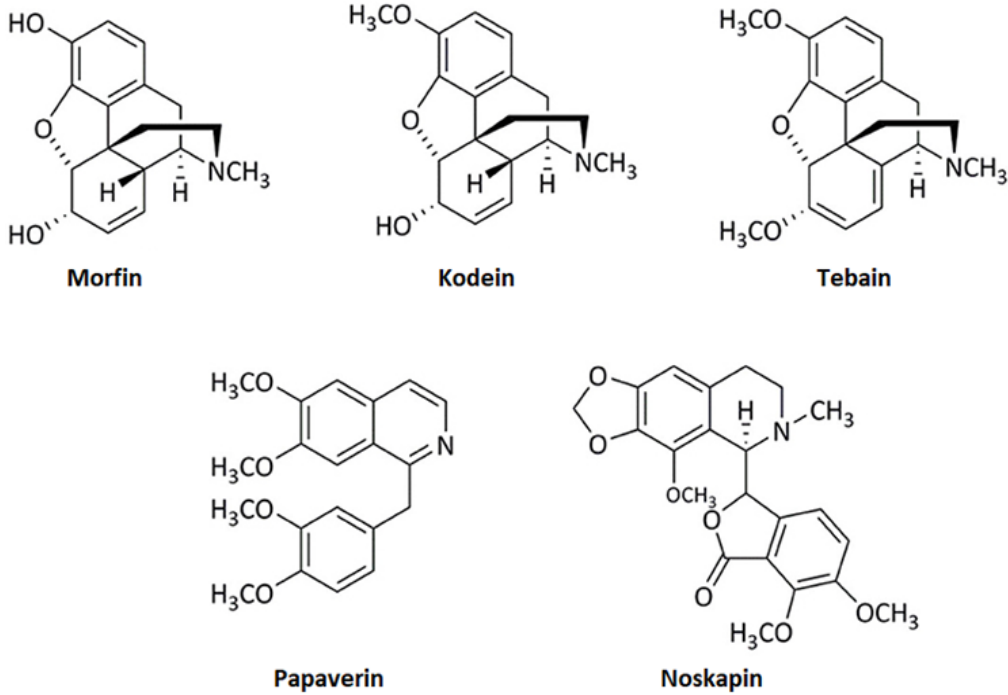
Haşhaş bitkisinde son ürün olmayıp ara ürün olarak sentezlenir. Yüksek dozlarda konvülsiyona yol açan en zehirli opium alkaloididir (Şekil 2). Terapötik olarak kullanılmamasına rağmen son yıllarda, analjezik, antitussif (öksürük kesici) ve yatıştırıcı özelliklere sahip yarı sentetik bileşikler için uygun bir öncü madde olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Önmez, 2007; Kaboudin ve Sohrabi, 2021).

Noskabin

Morfin biyosentezinden farklı bir yol ile biyosentezi gerçekleştiği için kimyasal yapısı da farklılık göstermektedir (Şekil 2). Afyon haşhaşında %4-8 oranında bulunmaktadır. Bu alkaloid öksürük refleksini durdurup, öksürüğü azaltmak için kullanılır. Bağımlılık yapmaz. Toksik özelliği yoktur. Yüksek doz uygulamalarında histamin salınmasına yol açabileceğinden astım ve bronşit hastalarında kullanımı uygun değildir (Tanker, 2003).

Papaverin

Papaverinin yapısını ilk kez Guido Goldschmiedt 1885-1898 yılları arasında göstermiştir (Şekil 2) (Ashrafi ve ark., 2023). Papaverin, afyon haşhaşında yaklaşık %1 oranında bulunan benzilizokinolin türevi bir alkaloiddir. Antispazmodik (spazm giderici) olarak kullanılmaktadır. Etkisi bakımından diğer alkaloidlere benzemez. Nöremedyatör maddelere etki etmeden damar ve diğer yapılardaki düz kasları gevşetir. Düz kaslardaki fosfodiesteraz etkinliğini engelleyip hücrelerde sAMP birikmesine ve dolayısıyla düz kaslarda (koroner, beyin, çevresel) gevşemeye sebep olarak etkilerini gösterirler. Bağırsaklar papaverin etkisinde normal hareketlerini sürdürmektedir (Tanker, 2003; Mert ve ark 2004).



Şekil 2. Haşhaş bitkisinde üretilen ana alkaloidlerin kimyasal yapısı (Carlin ve ark., 2020).

HAŞHAŞ BİTKİSİNDE SENTEZLENEN ALKALOİTLERİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Analjezik Etkileri

Opiyatlar etkilerini kendilerine özgü reseptörler (Mü- μ , Kappa- κ , Delta- δ) üzerine etki ederek oluştururlar. En yaygın opioid olan morfin mü reseptörü için en güçlü agonistlerden biridir ve en güçlü analjezik etkiye yol açarlar (Cansız 2021). Orta ve şiddetli kanser ağrılarında düşük doz kullanılmaktadır (Caraceni ve ark., 2012). Ancak sık görülen bulantı, kusma, solunum depresyonu, daralma, kabızlık, öfori, bağımlılık gibi yan etkilerle ilişkilendirilmeleri nedeniyle bu dezavantajları ortadan kaldıracak morfin türevlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Astan ve Balta, 2020; Debbağ ve Örnek Çelebi, 2021).

Antitüsif Etkileri

Kodein grip, soğuk algınlığı, saman nezlesi, alerjiler ve diğer solunum sinüzit ve bronşit gibi hastalıklar da öksürük tedavisinde en etkili antitüsif ilaçlardan biridir. Öksürük kesici etkisi öncelikle MSS'ndeki μ -opioid reseptörü aracılığıyla ve kısmen κ -opioid reseptörü aracılığıyla ortaya çıkar (Kömürçüoğlu, 2016).

Hipnotik Etkileri

Afyon yüzyıllar boyunca yatıştırıcı ve hipnotik olarak uygulanmıştır. Eski zamanlarda önce hipokondriyazis ve histeri için daha sonraki zamanlarda mani, daha yakın bir zamanda ise melankoli tedavisinde kullanılmaktadır. Orta Çağ İslam dünyasının önemli bir bilim adamı ve hekimi olan İbn Sina (Avicenna)'nın eserleri arasında yer alan "El-Kanun fi't-Tıp" (Tıp Kanunu) adlı büyük bir tıp ansiklopedisinde çeşitli bitkilerin tıbbi kullanımları hakkında bilgi vermiştir ve afyonun uykusuzluk tedavisinde de kullanıldığını değerlendirmiştir (Carlson ve Simpson, 1963).

Balıklar üzerinde yapılan *in vivo* araştırmalarda doğal anesteziğin sentetik anesteziğe karşı stres önleyici etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Gökkuşluğu alabalığı üzerinde yapılan bir çalışmada sentetik anesteziğin yerine alıç, haşhaş ve limon otu kullanılmış ve sonuç olarak balıkların fizyolojik fonksiyonları için alternatif bir antioksidan takviyesi olarak kullanılabileceği ve onları tüketen organizmaların sağlığına da olumlu katkılar sağlayabileceği düşünülmüştür (Gülhan, 2018).

Antikanserojen Etkileri

Mevcut çalışmalar sonucunda, *Papaver somniferum* alkaloidlerinin kanser tedavisinde de kullanılabileceği tespit edilmiştir. Narkotik analjezik olan morfin ile öksürük kesici olarak kullanılan noskapin, potansiyel bir antikanser ilaç olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Chen ve ark., 2015). Noskapinin, bölünen hücrelerde metafazın durdurulması ve apoptoz indüksiyonu yoluyla kanser hücrelerine etki edebileceği ve melanom, lenfoma, lösemi, meme kanseri, kolon kanseri, yumurtalık karsinomu, glioblastoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve prostat kanserinin ilerlemesini engellediği bildirilmiştir (Afzali ve ark., 2015).

Papaverin glioblastomada tümör hücrelerinin klonojenitesini önemli ölçüde inhibe etmiştir. Temozolomid kombinasyonu ile kullanımı sonucu T98G hücrelerinin klonojenitesini daha yüksek oranda baskılamış ve U87MG ksenograft fare modelinde tümör büyümesini geciktirmiştir. Ayrıca, papaverin T98G hücrelerinin radyosensitivitesini artırmıştır (Inada ve ark., 2019). Kodeinin oksidatif bir ürünü olan kodeinonun apoptotik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.

Morfin, NF- κ B'yi inhibe ederek antikanser aktiviteler gösteren başka bir alkaloiddir. Çalışmalar, noskapin ve papaverinin, kanserli olmayan NIH-3 T3 hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etki olmaksızın, kanser hücre dizileri HT-29 ve T47D üzerinde doza bağlı sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Takeuchi ve ark., 2005; Mahmoudian ve Rahimi-Moghaddam, 2009). Güler ve ark. (2016) haşhaş bitkisinin ekstraktlarının antikanser aktivitesi üzerine yaptıkları çalışmada, ekstraktların yüksek konsantrasyonlarda tümör hücre dizilerinde hücresel membranı tahrip ettiği tespit edilmiş ve bu çalışmanın sonuçlarına göre ekstraktların antikanser ajan olarak etkin olabileceği desteklenmiştir.

Antimikrobiyal ve Antiviral Etki

Yapılan bir çalışmada, alkaloid ekstraktlarının gram-negatif bakterilere nazaran ekstraktların gram-pozitif bakterilere karşı daha fazla inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur (İsmaili ve ark., 2017). Haşhaş çiçeği uçucu yağının da hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Dilek ve ark., 2018). Mavi ve beyaz haşhaş tohum yağlarının antimikrobiyal özelliklerinin incelendiği bir çalışmada *Enterococcus*

faecalis, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* mikroorganizmalarının yağ örneklerine karşı daha duyarlı iken *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* mikroorganizmalarının daha dirençli olduğu tespit edilmiştir (Yücelşengün ve ark., 2020). Kinetik çalışmalar, papaverin alkaloidinin influenza virüsü yaşam döngüsünü inhibe ettiğini göstermiştir. Papaverin tedavisinin bir etkisi olarak influenza virüsü morfolojisi ile viral ribonükleoprotein (vRNP) lokalizasyonunda değişiklik yaptığı gözlemlenmiş dolayısıyla çeşitli influenza virüsleri ve paramiksovirüslere karşı bu alkaloidin antiviral ajan olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Aggarwal ve ark., 2020). Ayrıca papaverin sitomegalovirüs, solunum sinsityal virüsü, kızamık ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi virüslere karşı da güçlü antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Gaber ve ark., 2020).

Kas Gevşetici ve Vazodilatör Etki

BIA'nın üyelerinden birisi olan papaverin alkaloidinin analjezik etkileri olmamasına rağmen, periferik bir vazodilatördür ve damarlar üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Düz kaslarda siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) fosfodiesterazı inhibe ettiği ve hücre içi cAMP ve cGMP seviyelerini arttırdığı gözlenmiştir. Koroner, serebral ve pulmoner arter dilatasyonunu indükleyerek serebral damar direncini azaltmaya ve serebral kan akışını artırmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir (Ashrafi ve ark., 2023).

Antidiyareik Etki

Opioid ilaçların güçlü ishal kesici etkileri vardır ancak kronik ağrıyı gidermek için bu ilaçları kullanan birçok hasta, opioid kaynaklı bağırsak işlev bozukluğuna kadar ilerleyebilen kronik kabızlık yaşayabilmektedir. Opioid ilaçlar, μ -, δ - ve κ -opioid reseptörleri gastrointestinal sisteminde, enterik internöronlardan asetilkolin salınımının inhibe eder, pleksus ve nöronal uyarılabilirliğin azaltılması yoluyla peristaltik kasılmaları engeller (Galligan ve Akbarali 2014).

TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ

Opioid reseptörleri üzerinde etkili olan opioidlerin farmakolojik etkilerinin yanı sıra opioid bağımlılığı, solunum depresyonu, cinsel işlev bozukluğu, bilişsel ve nöromüsküler rahatsızlıklar, bulantı ve kusma, sedasyon, kabızlık, idrar tutma gibi toksik etkileri bulunmaktadır

(Soudani ve ark., 2014; Kılıç, 2017).

Opioid Bağımlılığı

Bir kişinin opioid maddeyi sürekli olarak kullanması ve kullanımını kontrol edememesi durumunda ortaya çıkan durumdur. Opioid bağımlılığı hem fiziksel hem de zihinsel bağımlılığı içerebilir. Fiziksel bağımlılık, vücudun ilaca alışması ve ilacın kesilmesi durumunda çeşitli yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması anlamına gelir. Zihinsel bağımlılık ise ilacın neden olduğu zihinsel etkilere olan aşırı arzu ve bağımlılığı ifade eder. Opioidler, reçete edilmiş dozlar ve uygun tıbbi gözetim altında kullanıldığında etkili olabilir, ancak kötüye kullanım ve bağımlılık riskleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Vadiveli ve ark., 2016; Kılıç, 2017). Opioid bağımlılığı, karmaşık nörobiyolojik etkileşimlerin bir sonucudur. Opioidler, MSS'de bulunan ağrıyı kontrol eden, ödül sistemini düzenleyen ve zevk duygularını etkileyen özel reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Mezokortikolimbik dopaminerjik sistem, bu süreçte önemli bir rol oynar. Bu sistem, ödül, motivasyon ve bağımlılıkla ilişkilidir. Sürekli opioid kullanımı, bu nörotransmitter sistemlerinde değişikliklere, reseptörlerin aşağı doğru regülasyonuna (azalma) veya toleransa (ilacın etkisine azalma) neden olabilir. Bu durum, kişinin aynı etkiyi elde etmek için daha fazla miktarda opioid kullanma eğiliminde olmasına ve bağımlılığın artmasına yol açabilir (Bölek, 2013; Demirkapu ve Yananlı, 2020).

Avrupa Birliği'nde 2019 yılı için bildirilen ölümcül doz aşımalarının %76'sının sebebinin opioidler olduğu tespit edilmiştir (AUR, 2021). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 69.000 kişi opioid doz aşımına bağlı hayatını kaybetmektedir ve yaklaşık 15 milyon kişinin opioid bağımlılığına sahip olduğu bildirilmiştir (Parthvi ve ark., 2019).

Solunum Depresyonu

Opioid analjeziklerin kullanımı, solunum kontrol sistemini etkileyerek solunum depresyonuna yol açabilir. Opioidler, özellikle μ -opioid reseptörleri üzerinden MSS'i etkilerler. Bu reseptörler, özellikle beyin sapındaki solunum merkezlerinde bulunur ve solunum kontrolünde önemli bir rol oynarlar (Dahan ve ark., 2018). Opioidlerin aşırı dozu veya MSS'i baskılayan başka ilaçlarla birlikte kullanılması, solunum depresyonunu artırabilir. Opioidler, solunum merkezlerini baskılayarak solunum hızını ve derinliğini azaltabilir. Bu durum, genellikle kısa süreli

olabilir ve düzenli solunum aktivitesine geri dönülebilir. Ancak, aşırı doz veya opioidlerin diğer merkezi depresan ilaçlarla birlikte kullanımı durumunda, solunumun giderek düzensizleşmesi ve hatta sonunda solunumun tamamen durmasına (apne) yol açması mümkündür. Bu durum kardiyorespiratuar kollapsa (kalp ve solunum sisteminin bir arada çökmesi) ve ölüme kadar gidebilecek ciddi bir durum olabilir (Kılıç, 2017).

Bulantı ve Kusma

Opioid analjeziklerin kullanımı, bazı hastalarda bulantı ve kusmaya neden olabilen önemli bir yan etki olarak bilinmektedir. Özellikle ileri evre kanser hastalarında ağrının yönetimi için yaygın olarak kullanılan opioidler, bu etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Kemoreseptör tirigger zon (CTZ), medulla oblongata'da yer alan bir bölgedir ve kusma refleksinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Opioidlere bağlı kusma ve mide bulantısı, muhtemelen CTZ içindeki μ -reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Düşük dozlarda opioidlerin bu reseptörleri aktive etmesi, kusma refleksini tetikleyebilir. Ayrıca, opioidlerin merkezi ve çevresel etkileri nedeniyle de kusma ve mide bulantısı meydana gelebilir. Bu etkiler arasında vestibüler stimülasyon, sindirim yolu kanal motor durgunluğu gibi faktörler bulunabilir (Aşçı ve Özer, 2011).

Bu yan etkiler, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve tedavi uyumsuzluğuna neden olabilir. Bu nedenle, ağrı yönetimi için opioid kullanımı planlanırken, bu tür yan etkilerin önlenmesi veya yönetilmesi için önlemler alınmalıdır. Antiemetik ilaçlar gibi destekleyici tedaviler, bu tür yan etkileri azaltmada yardımcı olabilir. Ayrıca, hastaların bu tür yan etkilerle başa çıkmalarına ve yaşam kalitelerini artırmalarına yardımcı olacak multidisipliner bir yaklaşım benimsemek önemlidir (Eyigör, 2015).

SONUÇ

Haşhaş ülkemizde geleneksel olarak tarımı yapılan hem tıbbi hem de ekonomik açıdan değerli bir üründür. Gıda alanında bitkinin tohumlarından ve yağından yararlanılırken, küspesi hayvan yemi olarak, kapsülleri ise içerdiği alkaloidler sayesinde tıbbi amaçlar için kullanılan çok yönlü bir bitkidir. Fenantridin (morfin, kodein, kodein baine), benzyloquinoline (papaverine) ve ftalidizokinolin (noskabin) gibi alkaloidler yalnızca haşhaş bitkisinin

kendisi tarafından üretildiği için önemli tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır. Narkotik ve analjezik morfin ve kodein, hafif analjezik ve yatıştırıcı tebaine antitüsif ve apoptoz indükleyici noskabin, vazodilatör papaverin ve antimikrobiyal ajan sanguinarin haşhaş tarafından biyosentezi gerçekleştirilen alkaloidlerdir. Bu opioidler MSS'de bulunan opioid reseptörleri ile etkileşime girer ve periferik dokularda tıbbi etki yaratmak için kullanılır. Afyon alkaloidleri güçlü farmasötik ilaçlardır, ancak bağımlılık ve yoksunluk nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Haşhaş bitkisinin çeşitli tıbbi uygulamaları olmasına rağmen, biyoteknolojik araçlar ve teknikler yardımıyla moleküler düzeyde daha fazla tıbbi değeri keşfetmek için zamana ihtiyaç vardır. Farklı hastalıklardaki etki mekanizmasını aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Afzali, M., Ghaeli, P., Khanavi, M., Parsa, M., Montazeri, H., Ghahremani, M. H. & Ostad, S. N. (2015). Non-addictive opium alkaloids selectively induce apoptosis in cancer cells compared to normal cells. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(16), 1-8.
- Aggarwal, M., Leser, G. P. & Lamb, R. A. (2020). Repurposing papaverine as an antiviral agent against influenza viruses and paramyxoviruses. *Journal of Virology*, 94(6), 10-1128.
- Ashrafi, S., Alam, S., Sultana, A., Raj, A., Emon, N. U., Richi, F. T., Sharmin, T., Moon, M., Park, M. N. & Kim, B. (2023). Papaverine: A Miraculous Alkaloid from Opium and Its Multimedicinal Application. *Molecules*, 28(7), 3149.
- Astan, H. & Balta, M. G. (2020). Yoğun Bakım Hastasında İntratekal Morfinin Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(4), 224-229.
- Aşçı, H. & Özer, M. K. (2011). Bulantı ve Kusma İçin Tedavi Önerileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(3).
- AUR (2021). Avrupa Uyuşturucu Raporu. Eğilimler ve Gelişmeler. Praça Europa 1, Cais do Sodré, 1249-289 Lizbon, Portekiz
- Ayhan, A. E. & Yıldırım, M. U. (2021). Sonbahar ve ilkbahar ekimlerinin haşhaşın (Papaver

- somniferum L.) verim ve morfin içeriği üzerine etkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 26(2), 412-420.
- Ameri, A., Heydarirad, G., Mahdavi Jafari, J., Ghobadi, A., Rezaeizadeh, H. & Choopani, R. (2015). Medicinal plants contain mucilage used in traditional Persian medicine (TPM). *Pharmaceutical Biology*, 53(4), 615-623.
- Benyhe, S., Zádor, F. & Ötvös, F. (2015). Biochemistry of opioid (morphine) receptors: binding, structure and molecular modelling. *Acta Biologica Szegediensis*, 59(Suppl. 1.), 17-37.
- Bölek, S. (2013). Opiyat bağımlılığı tedavisinin madde kullanımı, yaşam kalitesi ve işlevsellik üzerine etkilerinin incelenmesi. İstanbul, Türkiye, Tıpta Uzmanlık Tezi, İÜ.
- Bruneton, J. (1995). Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Paris, Fransa: Lavoisier Publishing.
- Cansız, D., Alturfan, E. E. & Alturfan, A. (2021). Endojen opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkileri. *Experimed*, 11(1), 49-56.
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N. & Zeppetella, G. (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, 13(2), e58-e68.
- Carlin, M. G., Dean, J. R. & Ames, J. M. (2020). Opium alkaloids in harvested and thermally processed poppy seeds. *Frontiers in Chemistry*, 8, 737.
- Carlson, E. T. & Simpson, M. M. (1963). Opium as a tranquilizer. *American Journal of Psychiatry*, 120(2), 112-117.
- Chen, X., Dang, T. T. T. & Facchini, P. J. (2015). Noscapine comes of age. *Phytochemistry*, 111, 7-13.
- Dahan, A., van der Schrier, R., Smith, T., Aarts, L., van Velzen, M. & Niesters, M. (2018). Averting opioid-induced respiratory depression without affecting analgesia. *Anesthesiology*, 128(5), 1027-1037.
- Debbağ, S. & Örnek Çelebi, N., (2021). Kanser ağrısındaki yeni gelişmeler. Örnek Çelebi N, editör. Ağrı Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yenilikler. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.58-65.
- Desgagné-Penix, I., Khan, M. F., Schriemer, D. C., Cram, D., Nowak, J. & Facchini, P. J., (2010). Integration of deeptranscriptome and proteome analyses reveals the components of alkaloid metabolism in opium poppy cell cultures. *BMC Plant Biology*, 10(1), 1-17.
- Demirkapı, M. J. & Yananlı, H. R. (2020). Opium Alkaloids. Sharma K. Editor. Bioactive Compounds in Nutraceutical and Functional Food for Good Human Health. London, United Kingdom: IntechOpen; 2020. pp.203-217.
- Dilek, M., Gültepe, A. & Öztaşan, N. (2018). Haşhaş (Papaver somniferum L.) çiçeğinin uçucu yağ içeriğinin belirlenmesi ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 18(3), 786-795.
- Dökmeci, H. (2020). Sağlık Profesyonelleri için Farmakolojinin Temel Prensipleri. Nobel Tıp Kitapevleri, 74-86.
- Erol, A. F. & Yanık, E. (2019). Haşhaş bitkisinin anadolu kültüründeki yeri ve izleri. *Milli Folklor*, 16(124), 202-212.
- Eyigör, C. (2015). Opioidlerin kullanım ilkeleri, yan etki yönetimi ve yeni opioidler. Ege üniversitesi tıp fakültesi algoloji bilim dalı, ağrı bülteni. *Türk Algoloji Derneği Yayınları*, 1, 1-6.
- Gaber, A., Alsanie, W. F., Kumar, D. N., Refat, M. S. & Saied, E. M. (2020). Novel papaverine metal complexes with potential anticancer activities. *Molecules*, 25(22), 5447.
- Galligan, J. J. & Akbarali, H. I. (2014). Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am J Gastroenterol Supple*, 2014, 2(1), 17-21.
- Gençay, Ö. (2013). Hypecoum procumbens L. bitkisinden alkaloidlerin izolasyonu, yapılarının aydınlatılması ve asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz inhibisyon aktivitelerinin (Anti-Alzheimer) incelenmesi. Edirne, Türkiye, Yüksek Lisans Tezi, TÜ.
- Güler, D. A., Aydın, A., Koyuncu, M. & Parmaksız, İ. (2016). Anticancer activity of papaver somniferum. Journal of the Turkish Chemical Society Section A: *Chemistry*, 3(3), 349-366.
- Gülhan, M. F. (2018). Bazı sedatif ve anestezi aromatik bitki yağlarının gökkuşağı alabalığı (Oncorhynchus mykiss, L.) kan parametreleri üzerine etkileri. *Balıkesir Üniversitesi Fen*

- Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 20(1), 471-482.
- Güner, A. (2012). Türkiye bitkileri listesi:(damarlı bitkiler): ANG Vakfı. İstanbul, Türkiye.
- Kaboudin, B. & Sohrabi, M. (2021). Chemistry and synthesis of major opium alkaloids: a comprehensive review. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(12), 3177-3218.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. (Eds.). (2014). Temel ve klinik farmakoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Inada, M., Sato, A., Shindo, M., Yamamoto, Y., Akasaki, Y., Ichimura, K. & Tanuma, S. I. (2019). Anticancer non-narcotic opium alkaloid papaverine suppresses human glioblastoma cell growth. *Anticancer Research*, 39(12), 6743-6750.
- INCB (2015). International Narcotics Board. Supply of Opiate Raw Material and Demand for Opiates for Medicinal and Scientific Proposes. In *Narcotic Drugs*; United Nations: New York, NY, USA, 2015; pp. 99–107. Available online: Erişim Adresi: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2015/NAR-tech_pub_2015.pdf. Erişim Tarihi: 25.11.2023.
- Ismaili, A., Sohrabi S. M., Azadpour, M., Heydari, R. & Rashidipour, M. (2017). Evaluation of the Antimicrobial Activity of Alkaloid Extracts of four Papaver Species. *Herbal Medicines Journal*, 2(4),146-152.
- Kaya, S., Pirinççi, İ. & Bilgili, A. (2002). Veteriner hekimliğinde toksikoloji. Medisan Yayınevi, 414-415.
- Kılıç, F. S. (2017). Opioidler, ağrı, opioidlerin suistimali ve yanlış kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 125-129.
- Kömürcüoğlu, B. E. (2016). “Akciğer Kanseri Öksürük”. Yılmaz, Ü. ve Gülhan, M. (eds.). *Akciğer Kanseri Destek Tedavisi*. İstanbul, Türkiye: Tüsad Eğitim Kitapları Serisi; 2016. pp. 94-101.
- Mahmoudian, M. & Rahimi-Moghaddam, P. (2009). The anti-cancer activity of noscapine: a review. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 4(1), 92-97.
- Masihuddin, M., Jafri, M. A., Siddiqui, A. & Chaudhary, S. (2018). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of papaver somniferum with special reference of unani medicine an updated review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5-s), 110-114.
- Mert, M., Özkara, A., Seren, S., Gülcan, F., Erdem, C. Ç. & Süzer, K. (2004). Topikal ve intralüminal papaverin uygulamalarının internal torasik arter akımına etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 12(2), 76-80.
- Önmez, H. (2007). Papaver somniferum Bitkisinden Elde Edilen Alkaloidlerin Ekstraksiyonunda Kullanılan Çözücü ve Metodların Karşılaştırılması. Konya, Türkiye, Yüksek Lisans Tezi, SÜ.
- Özgen, Y., Arslan, N. & Bayraktar, N. (2017). Türkiye açısından önemli bitki haşhaşın önemi ve tarımı. *Ziraat Mühendisliği*, (364), 4-8.
- Öztürk, F. C. (2023). Uyuşturucu Madde Bağımlılığı ve Türkiye’de Uyuşturucu Madde Kullanımının İncelenmesi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 47(3), 2-2.
- Parthvi, R., Agrawal, A., Khanijo, S., Tsegaye, A. & Talwar, A. (2019). Acute opiate overdose: an update on management strategies in emergency department and critical care unit. *American Journal of Therapeutics*, 26(3), e380-e387.
- Pei, L., Wang, B., Ye, J., Hu, X., Fu, L., Li, K., Ni, Z., Wang, Z., Wei, Y., Shi, L., Zhang, Y., Bai, X., Jiang, M., Wang, S., Ma, C., Li, S., Liu, K., Li, W. & Cong, B. (2021). Genome and transcriptome of Papaver somniferum Chinese landrace CHM indicates that massive genome expansion contributes to high benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis. *Horticulture Research*, 8(5), 1-13.
- Schiff, P. L. (2002). Opium and its alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 66(2), 188-196.
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L. & Leblebici, E. (1995). Tohumlu Bitkiler Sistematigi (Ders Kitabı). 4. baskı. İzmir: Ege Üniv. Fen Fak. Ders Kitapları Serisi No: 116.
- Soudani, W., Djafer, R., Hadjadj-Aoul, Z. & Abdaoui, M. (2014). Therapeutic and Toxic Effects of Alkaloids Extracted of Somniferum Papaver. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 1(Özel Sayı-2), 1883-1890.

- Takeuchi, R., Hoshijima, H., Onuki, N., Nagasaka, H., Chowdhury, S. A., Kawase, M. & Sakagami, H. (2005). Effect of anticancer agents on codeinone-induced apoptosis in human cancer cell lines. *Anticancer Research*, 25(6B), 4037-4041.
- Tanker M. & Tanker N. (2003). Farmakognozi Cilt.1. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Tomkins, D. M. & Sellers, E. M. (2001). Addiction and the brain: The role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Canadian Medical Association Journal*, 164(6), 817-821.
- Vadiveli, N., Schermer, E., Kodumudi, G. & Berger, J. M. (2016). The clinical applications of extended-release abuse deterrent opioids. *CNS Drugs*, 30, 637-646.
- Yücelşengün, İ., Yücel, E., Öztürk, B. & Kılıç, G. (2020). Haşhaş (Papaver somniferum) Çeşitlerinin Tohum Yağlarının Yağ Asidi Kompozisyonu, Toplam Fenolik Madde Miktarı, Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri. *Gıda*, 45(5), 954-962.