

# KODEİN VE KODEİN İÇEREN TIBBİ MÜSTAHZARLAR HAKKINDA UZMAN GÖRÜŞÜ

Faruk Aşıcıoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Özcan<sup>2</sup>, Sefa Saygılı<sup>3</sup>, Mustafa Iraz<sup>4</sup>,  
Mustafa Okudan<sup>1</sup>, Latif İlhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Kırklareli, Türkiye

<sup>4</sup> Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Alındı: 26.07.2013 / Kabul: 05.09.2013

**Sorumlu Yazar:** Faruk Aşıcıoğlu

Adli Tıp Kurumu, Çobançeşme 24196 Bahçelievler/İstanbul - Türkiye, e-posta: fasicioglu@hotmail.com

## ÖZET

Kodein (3 metil morfin) bir opiat olup analjezik, antitüsviv, antidiareik ve diğer bazı tıbbi amaçlar için kullanılabilir. Afyonda (Papaver somniferum) bulunan alkaloidler içerisinde morfinden sonraki en baskın opioiddir ve %3 oranında bulunur. Ülkemizde analjezik olarak parasetamol (Aferin kapsül, Geralgine K tablet), asetilsalisilik asit (Dolviran tablet) ve nonsteroidantienflamatuarlarla (Nurofen Plus) birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi'nin eki listelerden II nolu listede (UN 61 Single Convention - Schedule II ) yer almaktadır. Bu nedenle tıbbi kullanımı hariç, sözleşmeye taraf her ülkede üretimi, ithali, ihracı, bulundurulması ve kullanımı yasaklanmıştır. İlegal olarak tablet veya toz formunda, tek başına veya diğer uyuşturucu ve uyarıcı maddelerle birlikte satılmaktadır.

Kodein içeren medikal preparatlar da suiistimal edilmektedir. Kodeinli öksürük şurubu, enerji içeceği ve şeker ile hazırlanan ve özellikle hip hop camiası arasında yaygın olan argo kullanımda "Purple Drunk" adlı içecek en önemlisuiistimal maddelerindedir.

Kodein ile ilişkili ölümler konusunda yapılmış 107 olgulu bir çalışmada, vakaların 101 adedinin toksikolojik analizinde kodeine %62 oranında asetaminofen, %20 oranında salisilatın eşlik etmekte olması kodein içeren ilaçların suiistimalini ortaya koymaktadır. Tıbbi müstahzarların içerisinde yer alan kodeinin kötüye kullanımında, preparatların içerisindeki kodein miktarının az olması nedeni ile ilaç fazla miktarda içilmektedir. Bu durum bireyi söz konusu müstahzarın içerisinde bulunan parasetamol, asetil salisilik asit gibi diğer ilaç etken maddelerinin toksik etkisi ile karşı karşıya bırakmakta ve gastrointestinal kanama, renal

tübül asidoz ve sensorinöral işitme kaybına neden olmaktadır.

Bu yan etkilerden kaçınmayı bilen deneyimli kullanıcılar, sosyal medya aracılığı ile tıbbi müstahzarlarda bulunan diğer maddelerden kodeinin nasıl kolayca ayrılacağını açıklayarak deneyimsiz diğerlerini bilgilendirmektedir. Önerilen metot soğuk su ekstraksiyonu olarak adlandırılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kodein, kodein içeren ilaçlar, kodein ekstraksiyonu, Geralgine Plus, yeşil reçete, tıbbi müstahzarların suiistimali

# EXPERT OPINION ON CODEINE AND CODEINE CONTAINING DRUGS

Faruk Aşıcıoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Özcan<sup>2</sup>, Sefa Saygılı<sup>3</sup>, Mustafa Iraz<sup>4</sup>,  
Mustafa Okudan<sup>1</sup>, Latif İlhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Council of Forensic Medicine, The Ministry of Justice, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science And Letters, Istanbul Technical University Istanbul, Türkiye

<sup>3</sup> School of Health, Kırklareli University, Kırklareli, Türkiye

<sup>4</sup> Department of Pharmacology, Medical Faculty, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Türkiye

Received: July 26, 2013 / Accepted: September 5, 2013

**Correspondence to:** Faruk Aşıcıoğlu

Adli Tıp Kurumu, Çobançeşme 24196 Bahçelievler/İstanbul - Türkiye, e-posta: fasicioglu@hotmail.com

## ABSTRACT

Codeine (3-methylmorphine) is an opiate used for analgesic, antitussive, antidiarrheal and some other medical purposes. It is the second-most predominant alkaloid in Papaver somniferum, at up to three percent. Codeine is used as an analgesic in a combined form with paracetamol (Aferin capsule, Geralgine K tablet), acetylsalicylic acid (Dolviran tablet), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Nurofen Plus) in Turkey. Codeine is listed at appendix Schedule II under the 1961 United Nations Single Convention on Narcotic Drugs. For this reason its production, manufacture, export, import, possession or use except for medical purposes is prohibited at all signatory countries. It is illegally sold pure or in combination with other psychotropic substances at the form of tablet or powder. Medical preparations containing codeine

are also abused. "Purple Drunk" slang termed drink which is especially popular in hip hop community and prepared with codeine containing cough syrup, energy drink and candy is one of the most important recreational drugs.

The fact that codein was detected in toxicological analysis of 101 cases together with acetaminophen (62%) and salicylate (20%) in a research of 107 cases on codeine-related deaths reveals the abuse of codein containing medical preparations. In the abuse of codeine containing medical drugs, large amounts are ingested due to low codein concentration of preparations. This fact confronts the individual with toxic effects of other active medical substances such as paracetamol or acetylsalicylic acid found in these preparations and causes gastrointestinal bleeding, renal tubular acidosis, and sensorineural hearing loss. The experienced users who know to avoid these side effects inform

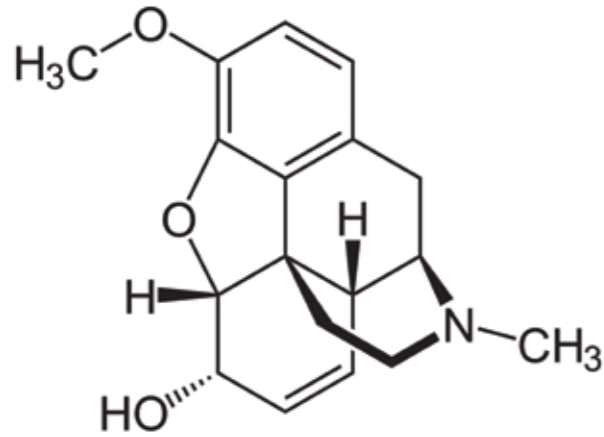
the less experienced others by means of social media, explaining how to easily separate codeine from other ingredients of medical preparations. The recommended method is called "cold water extraction".

**Key words:** codeine, codeine containing drugs, codeine extraction, Geralgine Plus, green prescription, abuse of medical preparation

## GİRİŞ

Morfin, kodein ve yarı sentetik türevlerine opiyatlar adı verilir. Opyum (afyon), haşhaş (Papaver somniferum) bitkisinin olgunlaşmış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucunda sızan öz suyundan elde edilir. Afyon içinde yirmiden fazla alkaloid bulunmaktadır. Morfin (%8-15) ve kodein (%3) opyum içinde en fazla bulunan alkaloidlerdendir. Kodein (3-metilmorfin), morfinin fenolik hidroksil grubundan metillenmiş şeklidir. Kodein doğal olarak afyondan üretilir gibi daha sıklıkla morfinin metilasyonu ile elde edilir. Kodein tıpta analjezik, antitussif ve anti-diyareik ve diğer bazı tıbbi amaçlar için kullanılabilir (1,2).

Kodein [[3-metilmorfin], (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), [[5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol monohydrat]]; Molekül ağırlığı 299.364 g/mol'dür (1,3).



Şekil 1: Kodein (kimyasal yapısı)

Kodeinin morfin gibi  $\mu$ -opioid reseptörlerine afinite gösterdiği (3) ve hipokampüsteki kolinerjik aktiviteyi inhibe ettiği bilinmektedir. Kolinerjik sistem aktivitesindeki bu azalma lokomotor aktiviteyi yavaşlattığı gibi özellikle yakın hafızada bozulmaya yol açmaktadır. Bu etkileşim sedasyon ve öforiye yol açmakta ve madde bu etkileri nedeni ile suiistimal edilmektedir (4).

Kodeinin yan etkileri miyosis, konstipasyon, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu gibi semptomatik etkiler yanında ortostatik hipotansiyon, kaşıntı ve hipoglisemidir. Aşırı doza bağlı olarak gelişebilen solunum depresyonu ise letal seyredebilmektedir. Anne sütüne geçerek bebekte de solunum depresyonuna yol açabilir. Solunumu deprese edici etki doza bağımlıdır. Ayrıca kodein ve diğer opiyatların bu kısa değerlendirilmede söz edilemeyecek kadar çok, insan hayatını tehdit edebilen ilaç etkileşimleri bulunmaktadır (5,6).

Kodein, kronik kullanıcılarda diğer opiyatlar gibi fiziksel bağımlılık yapmaktadır. Bu nedenle bağımlının kodeinden yoksun kalması durumunda burun akıntısı, göz yaşarması, esneme, kaşınma, terleme, uykusuzluk, halsizlik, kasılma, titreme, bulantı, kusma, mide krampları, ishal ve ağrı duyumsamada artış gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (7).

Kodein karaciğerde yaklaşık %6 oranında morfin ve metabolitlerine (normorfin, morfin-3-glukronit ve morfin-6-glukronit) metabolize edilir. Bu süreç sitokrom P450 enzim sistemi (temel olarak CYP2D6) vasıtasıyla olmaktadır. Beyaz popülasyonunun %6-10'unda bu enzim azdır, dolayısıyla bu bireylerde kodeinin analjezik etkisi daha zayıf görülür. Daha az oranda olmakla birlikte (%0,5-1) bazı bireylerde enzim fazla ekspres olur ve böylece kodein daha hızlı olarak morfine metabolize olur (1,8,9). Bu şekildeki genetik polimorfizmler nedeniyle kodeinin etkilerinde kişiye bağlı farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Kodeinin gerek terapotik gerekse diğer etkilerine tolerans gelişmektedir (7).

Kodein düşük dozda (10-15 mg) antitussif etki oluşturduğu halde analjezik etki oluşturmaz. Analjezik etkinin oluşabilmesi için tek başına 20 mg ve üzeri dozlarda kullanılması gerekir. Ancak aspirin ve parasetamol gibi ilaçlarla kombinasyonu durumunda aditif etkileşim nedeniyle bu kodein dozu yarıya

kadar düşebilir. Ağızdan alınan 32 mg kodeinin terminal kanser ağrısına karşı 650 mg aspirin ile denk analjezik etki gösterdiği saptanmıştır (9).

Bazı kodein suda çözünmediğinden parenteral veya oral kullanılan preparatlarında fosfat veya sülfat tuzları kullanılır. Ancak, bu durumda kodein fosfat veya kodein sülfat tuzlarıyla hazırlanan preparatlar su ile karıştırıldıklarında ilgili preparat içerisinden kolaylıkla suya geçebilmektedir. Böylece tıbbi amaçlarla üretilen kodeinli ilaç formülasyonlarından kolaylıkla kodein ayrıştırılabilmekte ve dolayısıyla suiistimal edilebilmektedir.

Kodein tıbbi kullanımda genellikle bir nonnarkotik analjezikle kombine halde kullanılır. Kodein ilaç olarak parasetamol (Aferin kapsül, Geralgine K tablet), asetilsalisilik asit (Dolviran tablet) ve nonsteroid anti-inflamatuarlarla (Nurofen Plus) birlikte kombine olarak bulunabilmektedir. Kodein analjezik maddelerle olan bu kombinasyonu yanında kafein (Dolviran tablet, Pacofen tablet) ve antihistaminikleri de (Aferin kapsül, Apex kapsül, Bronkar-A kapsül) içeren antigripal (grip tedavisinde kullanılan) ilaç kombinasyonlarında yer almaktadır (10). Kodein bazı ülkelerde supozituar formunda bulunurken, deri altına veya kas içerisine enjeksiyona uygun formu da bulunmaktadır. İntravenöz enjeksiyon ise anafeksiye yol açabileceğinden kullanılmamaktadır.

Kodein BM (Birleşmiş Milletler) Tek Sözleşmesi'nin eki listelerden II nolu listede (UN 61 Single Convention - II nolu liste) yer almaktadır (11). Dünyadaki birçok ülke bu sözleşmenin ekinde listelerde yer alan maddeleri, uygun yasal düzenlemeler yaparak iç hukuklarına mal etmiştir. Örnek vermek gerekirse Çek Cumhuriyeti 1998/167 nolu "Narkotik ve Psicotropik Maddeler" adlı ülke yasasında BM sınıflandırmasını temel alan, ancak daha fazla kategoriye ayrılan (11 kategori) bir düzenlemeye sahiptir. Kodein bu yasanın II nolu kategorisinde listelenmiştir. Danimarka'da ise kodein 1993/698 nolu beş kategoriden oluşan "Öfori yapıcı maddeler" yasasının C listesinde yer almaktadır (12).

Kodein bizzat suiistimal edilebilen bir madde olması yanında tıbbi kullanımı da bulunduğu için bu amaçla kullanımı birçok ülke tarafından sınırlandırılmıştır. Örneğin Yunanistan'da 3459/2006 sayılı uyuşturucu yasasının ekinde yer alan dört kategoriden C'de amfetamin ile birlikte listelenen kodeinin ilaç olarak dağıtımını lisanslı bireyler aracılığıyla yapılmaktadır. Aynı yasa da barbitürat, buprenorfin ve trankilizanlar D nolu listede yer almakta ve dağıtımını eczaneler aracılığıyla yapılmaktadır. İsveç'te ise kodein 2000/7 nolu "Tıbbi Ürünler için Düzenleme" nin ekinde yer alan beş listeden III nolu listede "Tıbbi kullanımı bulunan ve aynı zamanda bağımlılık riski olan maddeler" başlığı altında tasnif edilmek-

tedir. Barbitüratlar, benzodiazepinler, buprenorfin ise bu düzenlemede IV nolu listede yer almakta ve "Tıbbi kullanımı bulunan ve bağımlılık riski düşük olan maddeler" başlığı altında tasnif edilmektedir (12).

Kodein içeren preparatların satışı ülkeden ülkeye değişmektedir. Danimarka gibi bazı ülkelerde OTC (Over the Counter-Tezgâh üstü) olarak reçetesiz satılmasına müsaade edilmekle beraber bu ülkelerde devlet, kontrolü eczacıya bırakmıştır. Eczacı, verilen miktarı kayıt altına almaktadır. Ancak bu ilaçların içerisinde en fazla 9,6 mg kodein bulunmaktadır. Örneğin Kodimagnyl adlı ilaç, aspirin ve 9,6 mg kodein içermektedir. OTC olarak satılan öksürük şuruplarının suiistimal edildiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13). ABD'de yapılan bir çalışmada kodeinin yaşlılar arasında en sık suiistimal edilen dört ilaç arasında yer aldığı bildirilmektedir (14).

Almanya, İsviçre ve Avusturya'da kodein içeren preparatlar reçete ile satılmaktadır. Kodein Almanya ve İsviçre'de narkotik maddeler yasası diyebileceğimiz "Betäubungsmittelgesetz (BtMG)" kapsamındadır. Avusturya'da ise "Suchtmittelgesetz (SMG)" adı verilen, bağımlılık yasası diye adlandırabileceğimiz yasaya tabidir.

Yunanistan'da kodein içeren ilaçlar ülkemizdeki gibi kademe kontrolüne tabi reçeteler ile verilmektedir.

Ülkemizde yıllardır kodein içeren preparatlar içerdiği kodeinin miktarına bağlı olarak farklı kontrol kurallarına tabidir. İstisnai durumlara rastlanmakla birlikte burada genel yaklaşım preparatın içeriğindeki kodein miktarı 15 mg'ın altında ise ilacın reçete ile satılması, bu reçetenin eczanede alıkonulması ve bu amaçla eczacı tarafından tutulması zorunlu olan deftere kaydedilmesidir (normal reçete ile verilmesi gereken izlemeye tabi ilaçlar). İlaç içeriğinde yer alan kodein miktarı 20 mg ve üzeri olduğunda ya da bu miktarın altında olmakla birlikte ilaveten "dionin", "fenobarbital" gibi maddeler içeriyor ise ancak kendinden kopyalı yeşil reçete ile satışı gerçekleştirilmektedir. Kademeli reçete düzenlenmesinin amacı uyuşturucu etki gösteren kodeinin suiistimalini önlemeye çalışırken gerçekten gerekli ise tıbbi kullanımını engellemektir.

Çünkü kodein tüm dünyada olduğu gibi ciddi suiistimal potansiyeli taşıyan bir maddedir. Uyuşturucu pazarında illegal olarak üretilmiş, kodein içeren tabletler yanında madde toz formunda da satışa sunulabilmektedir. Kodeinin daha yaygın kullanımı ise diğer uyuşturucu ve uyarıcı maddelerin içerisinde ilaveten bulunmasıdır. Kodeinin uyuşturucu ticareti amacı ile bu şekilde arzına karşı mücadele esrar, eroin, kokain gibi diğer maddelerde olduğu gibi polisiye tedbirlerle yapılmaktadır. Ancak tıbbi tedavi amacı ile kullanılan ilaçların içerisinde yer alan ko-

deinin, meşru amacının dışında kötüye kullanımının polisiye önlemlerle önüne geçmek hemen hemen imkânsızdır.

Tıbbi müstahzarların içerisinde yer alan kodeinin kötüye kullanımı, söz konusu preparatların içerisindeki kodein miktarının az olması nedeni ile ancak fazla miktarda ilaç içilmesi ile mümkün olmaktadır. Bu ilaçların içerisinde sıklıkla 9-15 mg kodeinin yanında aspirin ve parasetamol gibi maddeler ve ayrıca 7,5 mg'a kadar efedrin, 1-4 mg klorfeniramin veya 3,0 mg prometazin bulunmaktadır (15). Örneğin 300 mg parasetamol ve 10 mg kodein içeren Aferin kapsülün beklenen uyuşturucu etkiyi elde etmek isteyen kullanıcı, bireysel özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte en az 6-7 kapsül almak durumunda kalmaktadır. Bu durumda kodeinle birlikte 1800-2100 mg parasetamol almak zorunda kaldığından parasetamole bağlı toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Benzer durum, içerisinde kodein içeren diğer ilaçlar için de söz konusudur. Örneğin, içerisinde 9,6 mg kodein içeren Dolviran adlı ilacın her tabletinde ayrıca 400 mg asetilsalisilik asit ve 50 mg kafein bulunmaktadır. İçerisinde 200 mg ibuprofen ve 12,8 mg kodein fosfat içeren Nurofen Plus bir diğer kodein içeren ilaç kombinasyonudur. Dolayısı ile 6-7 adet Dolviran veya Nurofen Plus kullanarak içerisindeki kodeinden beklediği etkiyi elde etmek isteyen kullanıcı berabere en az 2400 mg asetilsalisilik asit veya 1200 mg ibuprofen almak zorunda kalmaktadır.

Nurofen Plus'ın kötüye kullanımını sonucunda gastrointestinal kanama geçiren ve ciddi yaşamal riske maruz kalan çok sayıda vaka bildirilmektedir (16). Bu ilaç ile ilgili bir diğer olgu bildirisi üç hafta boyunca günde 16-24 tablet Nurofen Plus kullanan 39 yaşında bir kadın ile bir yıldır her gün bir kutu (12 adet/kutu) Nurofen Plus kullanan 41 yaşında erkek olguya aittir. Her iki olguya da gastrik antrum ülser kanaması tanısı ile cerrahi girişim yapılmıştır. Nurofen Plus Avustralya'da OTC olarak satılan ilaçlar içerisinde en yüksek dozda kodein içeren preparattır (17). Yine bu ilacın suiistimaline bağlı olarak gelişen renal tubüler asidoz sonucunda hayatı tehdit eden hipokalemi vakaları bildirilmektedir (18).

Kodeinin bazı benzer alışkanlık ve hobilere sahip olan gruplar arasında popüler olduğu görülmektedir. Bunların başında kodeinli şurup ile hazırlanan "Purple Drunk" adlı içecek gelmektedir. Purple Drunk özellikle Houston Texas'ta olmak üzere ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'nin güney eyaletlerinde, bilhassa hip hop müziğe ilgi duyanlar arasında yaygın olan kafa yapıcı bir karışımın argodaki adıdır. Bu içeceğin temel içeriği reçete ile verilen ve kodein ile prometazin içeren bir şuruptur. Bu karışım, söz konusu şurubun içerisine sporcu içeceği benzeri bir başka içecek yanında "Jolly Rancher" adı verilen bir tür jelibon veya sakızlı şeker katılıp, şekerin buz üzerinde eritilmeye çalışılması ile hazırlanır.

Karışımın içeceğe adını veren rengi öksürük şurubu içerisinde yer alan boyalardan gelmektedir. Bu içeceğin "lean", "Teksas çayı", "sizzurp", "barre", "purple jelly" gibi daha birçok sokak ismi bulunmaktadır.

Bu içeceğin popüler olmasına asıl adı Robert Earl Davis, Jr. olan ve özellikle Houston'da olmak üzere tüm hip hop ve Rap dünyasında oldukça tanınan bir disk jockey, takma adı ile "DJ Screw" sebep olmuştur. 2000 yılında ölen DJ Screw'in ölümüne kodein, diazepam ve PCP (Fensiklidin) entoksikasyonunun sebep olduğu bildirilmiştir. 666 Mafia adlı rap grubunun 2000 yılında piyasaya çıkan "Sippin' on Some Syrup" adlı single albümünde de bu karışımdan bahsedilmekte olup karışım daha sonra birçok müzik parçasında kendisine yer bularak rap tutkunları arasında yayılmıştır. 2004 yılında Teksas Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada yer alan haberde Teksas'taki ortaokul düzeyindeki öğrencilerin %8,3'ünün kodeinli öksürük şurubu ile kafa bulduğu yer almaktadır. Ayrıca bu haberde Houston'da yedi eczacı ve bir doktorun yüzlerce sahte reçete ile 2500 galondan (yaklaşık 10.000 litre) fazla kodeinli öksürük şurubunu vermektan tutuklandığı yer almaktadır (19). Şurup 5 ml sinde 10 mg kodein ve 6,25 mg prometazin (antihistaminik) içermektedir (Phenergan). Daha sonraları bu karışıma adını veren birçok albüm çıkmış olup bunlar-

dan birisi Big Moe'nun "City of syrup" ve "Purple world" adlı albümleridir (20,21).

Kodein kullanımına bağlı ölüm vakaları da bildirilmektedir (22). Victoria'da yapılan ve beş yılı kapsayan bir çalışmada o süre zarfındaki uyuşturucu madde kullanımına bağlı ölümlerin %8,8 (n:107)'inin kodeine bağlı olduğu saptanmıştır. Bu 107 olgunun altısının vücudunda kodein tek başına bulunmuş olup geri kalan 101 ölüm vakasının toksikolojik analizinde kodeine %62 asetaminofen, %46 diazepam, %20 salisilat ve %25 alkol eşlik ettiği rapor edilmiştir (23). Bu çalışma göstermektedir ki kodein kötüye kullanımına bağlı olguların önemli bir kısmı kodeini tıbbi müstahzarları kullanarak temin etmektedir.

Kodeinli şurup kullanan gençleri kapsayan bir çalışmada ilk kullanıma %89'unun arkadaş teşviki, %63'ünün merak ile başladığı, %89'unun gittikçe dozu artırdığı, %92'sinde opioid benzeri abstinans belirtileri ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (24). Hong Kong'ta yapılan bir çalışmada da kodeinli şurup kullanımına başlamakta arkadaş teşvikinin ve merakın ilk sırada olduğu belirtilmiş ise de bunun yanında şurubun kolay elde edilebilir olmasının da önemli olduğu bildirilmiştir (25).

Kodein içeren öksürük şuruplarının gençler arasında yaygın olarak suiistimal edildiği, özellikle batı toplumunda problemin gün geçtikçe arttığı bildi-

rilmektedir (4,26,27). Problemin Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde de yaygın olduğu rapor edilmiştir (28-30).

Kodeinli şurup kullanımına bağlı sensorinöral işitme kaybı bildirilmiştir. Bunlar hidrokodon ve asetaminofen kombinasyonundan oluşan Vicodin şuruba bağlı işitme kaybı ile kodein ve asetaminofene bağlı olan kayıplardır (31-33).

Kodein içeren preparatların içerisindeki kodeinin diğer maddelerden kolaylıkla ayrılabilirdiği bildirilmektedir (34). Bu işlemin kodein içeren ilaç suda eritildikten sonra kahve filtresi kullanılarak kolay bir şekilde yapılabilirdiği, ancak seperasyonun (ayırımın) preparatın içeriğine ve suyun miktarına bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir (26, 35).

## Kodein İçeren Tıbbi Müstahzarlardan Kodeinin Ayrılması

Kodein içeren ilaçların uyuşturucu etki yaratma beklentisi ile fazla miktarda tüketilmesi bireyi söz konusu müstahzarın içerisinde bulunan diğer ilaç etken maddelerinin toksik etkisi ile karşı karşıya bırakmaktadır. Madde kullanıcılarının bloglarında veya internet forumlarında bu konuda birbirlerine uyarıda ve hatta tavsiyelerde buldukları görülmektedir. Bu tavsiyeler arasında en kayda değer olanı kodeinli ilaçların içerisindeki



kodeinin basit ev gereçleri kul-  
lanmak sureti ile diğer madde-  
lerden önemli oranda ayrılabil-  
mesi konusudur.

Sosyal medya üzerinden öneri-  
len bu yöntem "soğuk su eks-  
traksiyon yöntemi" olup, kodeinli  
ilacın doğrudan su içerisinde çö-  
zülmesi esasına dayanmaktadır  
([http://www.erowid.org/pharms/  
codeine/codeine\\_faq.shtml](http://www.erowid.org/pharms/codeine/codeine_faq.shtml)). Bu  
işlem sonrasında kodein oldukça  
yüksek bir oranda suya geçerken,  
ilaç içeriğinde yer alan asetil  
salisilik asit, asetaminofen,  
ibuprofen gibi diğer ilaç etken  
maddeleri daha az oranda suya  
geçmektedir. Böylece su içeri-  
sinde çözülmeyen bu maddeler  
bir süre bekledikten sonra yer  
çekimi etkisi ile çözme işleminin  
yapıldığı kabın alt kısmında  
partiküller şeklinde toplanmak-  
tadırlar. Kabın dibinde toplanan  
kısmı bilimsel literatürde pel-  
let, üstteki kısma ise supernatan  
adı verilmektedir. Eğer bu işlem  
daha profesyonelce yapılır ve sıvı  
santrifüj edilir ise suda çözün-  
meyen kısmın (pellet) daha kısa  
sürede ve daha etkin biçimde ka-  
bın alt kısmında toplanması sağ-  
lanabilir. Üstteki sıvı kısmın (su-  
pernatan) ayrı bir kaba alınması  
ile kodeini fazla diğer maddeleri  
az olarak içeren nihai ürün elde  
edilmiş olmaktadır. Yine ev orta-  
mında bulunan gereçlerden olan  
kahve filtresi veya sigara filtre-  
sinden sıvı kısmı (supernatan)  
geçirmek sureti ile ilaç içeriğindeki  
diğer etken maddelerin ayrıl-  
ması ve böylece daha fazla ko-  
dein, buna karşın daha az diğer  
maddeleri içeren sıvı elde edile-  
bilmesi mümkündür. Elde edilen

bu sıvı artık içilmeye hazır hale  
gelmiştir. Steril olması mümkün  
olmayan bu sıvının enjeksiyon  
sureti ile de kullanılabilirdiği nak-  
ledilmektedir [34].

İnternetteki sosyal paylaşım ağ-  
larında dahi yer alan bu yöntemin  
etkinliği bilim insanları tarafın-  
dan araştırılmıştır. Jensen ve  
Hansen tarafından yapılan  
asetil salisilik asit ve kodein içe-  
ren üç tıbbi müstahzarı kapsayan  
bir çalışmada ilacın çözüldüğü  
su miktarı artınca suya geçen  
asetil salisilik asit miktarının art-  
tığı görülmektedir. Bu çalışmada  
içinde çözündürüldüğü suya,  
kodeinin en fazla, asetil salisilik  
asitin ise en az geçtiği su mikta-  
rının 1 ml olduğu ve bundan daha  
az suda tableti çözmenin müm-  
kün olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen bir di-  
ğer önemli husus çalışmaya da-  
hil edilen ve asetil salisilik asit  
ile kodein içeriği aşağı yukarı  
aynı olan (500 mg asetil salisi-  
lik asit, 10 mg kodein; bir tane-  
sinde 9,6 mg kodein) üç ilaçtan  
bir tanesinde söz konusu kodein  
seperasyonunun oluşmamasıdır.  
Müellifler bu özel durumu söz  
konusu ilacın "coated" (kaplı ilaç)  
olmasına bağlamışlardır. Tespit  
edilen ikinci bir farklılık kodei-  
nin suya önemli miktarda geç-  
tiği diğer iki ilaçtan, içerisinde  
magnezyum oksit (kodein kulla-  
nımına bağlı olarak gelişebilecek  
konstipasyon komplikasyonuna  
karşı eklenmekte) bulunanında  
suya kodein ile birlikte asetil sa-  
lisilik asitin de önemli miktarda  
geçmiş olmasıdır. Yazarlar bu  
durumu magnezyum oksitin al-

kalen olmasına bağlamışlardır.  
Ayrıca bu çalışmada filtrasyon  
ile santrifüj yöntemleri arasında  
önemli bir verimlilik farkı olma-  
dığı ortaya koyulmuştur [34].

Tarafımızdan HPLC (High Pres-  
sure Liquid Chromatograph) ci-  
hazı ile parasetamol ve kodein  
içeren Gergine K ve Gergine  
Plus isimli ilaçlar ile yapılan ve  
yukarıda belirtilen çalışmaya  
benzer, yarı kantitatif bir dene-  
me çalışmasında benzer sonuç-  
lar (kodein büyük oranda suya  
geçerken parasetamolün suya  
çok az miktarda geçtiği ve böyle-  
ce birbirlerinden önemli oranda  
ayrılabilirdikleri) alınmıştır.

Kodein içeren preparatların  
kullanılma iddiası uyuşturucu  
madde kullanma suçu nedeni ile  
Denetimli Serbestlik Tedbirine  
tabi olan bireyler tarafından da  
sıklıkla gündeme getirilmekte-  
dir. Denetim sürecinde biyolojik  
örneklerinde opioid grubu mad-  
de saptanan bu kişiler tedbirin  
gereklerini ihlal etmediklerini,  
kodein içeren ilaç kullandıklarını  
iddia etmektedirler.

## SONUÇ

1-Tıbbi müstahzarlar içerisinde  
bulunan kodein gerek sıvı (şurup)  
gerekse katı (tablet, kapsül) formda  
iken uyuşturucu amaçlı suiistimal  
edilebilmektedir.

2- Bu müstahzarların fazla mik-  
tarda kullanılmaları, içeriklerin-  
de yer alan diğer etken madde-  
lerin toksik miktarda alınmasına

sebeplenebilmekte, böylece ölü-  
me kadar varan ciddi halk sağ-  
lığı problemlerine yol açmaktadır.

3- Bu problemde haberdar  
olan istismarcılar tablet for-  
munda satılan bu tür preparat-  
ların içerisindeki kodeini, basit  
ev gereçleri kullanmak sureti  
ile diğer etken maddelerden  
ayırabilmektedirler. Bu süreç  
söz konusu müstahzarın içeri-  
sindeki kodein miktarı arttıkça  
daha kolay ve efektif olmakta-  
dır. Halen Türk farmakopesinde  
yer almakta olan "GERALGİNE  
PLUS" isimli ilaç kodein fosfat  
(30 mg/tablet) içermektedir. İlaç  
yüksek oranda içerdiği kodeine  
rağmen yeşil reçete kapsamında  
olmadığından kolay temin  
edilebilmektedir. İçerdiği kodein  
miktarının fazla olması nedeni  
ile yukarıda belirtilen soğuk su  
ekstraksiyon yöntemi ile her bir  
tablet ayrı ayrı 1 ml suda çözü-  
mek sureti ile bir kutudan yak-  
laşık 600 mg kodein elde etmek  
mümkündür. Bu miktar bireye  
göre sayısı değişmekle birlikte  
birden fazla kez kafa yapıcı et-  
kiye yol açabilen miktarın elde  
edilmesi demektir.

## ÖNERİLER

Ülkemizde kademeli reçete uy-  
gulamasının başladığı günden  
beri benimsenen 15 mg/tablet  
kodein miktarının üzerinde ko-  
dein içeren tıbbi müstahzarların  
yeşil reçete ile verilmesi uygu-  
lamasına istisna teşkil eden bu  
durumun ivedilikle düzeltilmesi,  
kodein içeren tüm preparatların  
yukarıda bahsedilen ve basit

olarak uygulanan ekstraksiyon  
yöntemini engelleyen önlemler-  
in (kodeinin suda eriyebilirliği-  
nin ortadan kaldırılması sure-  
ti ile) ilaç firmaları tarafından  
alınması,

Eczacılar ve hekimlerin bu ko-  
nuda uyanık ve duyarlı olmaları-  
nın sağlanması,

Uyuşturucu kullanımı ile müca-  
dele eden emniyet güçlerinin bu  
konudan haberdar edilmesi ge-  
rekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Randall CB. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 7th Edition. Biomedical Publication, Foster City, California, 2004.
2. Polson CJ, Green MA, Lee MR. Clinical Toxicology. 3rd Edition. Pitman Books Limited, London, 1983.
3. Howard BG, Huda A. Opioid analgesics, In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.10th Edition. McGraw Hill, New York, 2001.
4. Tijani AY, Salawu OA, John-Africa LB, Sadiq A, Chindo BA. Behavioural effects of Benylin-Codein in mice. Nature and Science 2012;10(4):83-8.
5. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006;368(9536):704.
6. Kayaalp SO. Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu TİK-6. Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti., Ankara, 2011.
7. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2007.
8. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23:983-5.
9. Martindale: The Compleat Drug Reference. The Pharmaceutical Press, London, 2007.
10. Dökmeci İ, Dökmeci AH. Türkiye İlaç Rehberi. 4.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti, İstanbul, 2004.
11. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961.
12. Legal topic overviews: classification of controlled drugs. EMCDDA publication, Lisbon (<http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index5622EN.html>). Erişim tarihi 25.06.2013].
13. Ishigooka J, Yoshida Y, Murasaki M. Abuse of "DRO No": a Japanese O.T.C. cough suppressant solution containing methylephedrine, codeine, caffeine and chlorpheniramine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1991;15(4):513-21.
14. Jinks KJ, Raschko RR. A profile of alcohol and prescription drug abuse in high risk community based elderly population. Drug Information in Clinical Practice 1990;24(10):971-5.
15. Mattoo SK, Basu D, Balaji M, Sharma A, Malhotra A. Subtypes of codeine cough syrup abusers. Indian J Med Sci 1999;53(3):97-102.
16. Frei MY, Nielsen S, Dobbin MD, Tobin CL. Serious morbidity associated with misuse of over-the-counter codeine-ibuprofen analgesics: a series of 27 cases. Med J Aust 2010;193(5):294-6.
17. Martin JD. Nurofen Plus misuse: an emerging cause of perforated gastric ulcer. Med J Aust 2008;188(1):56-7.
18. Chetty R, Baoku Y, Mildner R, Bannerjee A, Vallance D, Haddon A, Labib M. Severe hypokalaemia and weakness due to Nurofen misuse. Ann Clin Biochem 2003;40(4):422-23.

19. DEA warns of soft drink-cough syrup mix, by Donna Leinwand (USA TODAY gazetesi, 19.10.2006, Erişim tarihi:10.08.2012).
20. Peters RJ, Kelder SH, Markham CM, Yacoubian GS, Peters LA, Ellis A. Beliefs and social norms about codeine and promethazine hydrochloride cough syrup (CPHCS) onset and perceived addiction among urban Houstonian adolescents: an addiction trend in the city of lean. J Drug Educ 2003;33(4):415-25.
21. Peters R, Yacoubian GS, Rhodes W, Forsythe KJ, Bowers KS, Eulian VM, Mangum CA, O'Neal JD, Martin Q, Essien EJ. Beliefs and social norms about codeine and promethazine hydrochloride cough syrup (CPHCS) use and addiction among multi-ethnic college students. J Psychoactive Drugs 2007;39(3):277-82.
22. Davis II, Baum C, Graham DJ. Indices of drug misuse for prescription drugs. International Journal of Addiction 1991;26(7):777-95.
23. Gerostamoulos J, Burke MP, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. Am J Forensic Med Pathol 1996;17(4):327-35.
24. Mattoo SK, Basu D, Sharma A, Balaji M, Malhotra A. Abuse of codeine-containing cough syrups: a report from India. Addiction 1997;92(12):1783-7.
25. Daniel TL Shek, Ching-Man Lam. Adolescent cough medicine abuse in Hong Kong: implication fort he design of positive youth development programs in Hong Kong. Int J Adolesc Med Health 2006;18(3):493-503.

26. Darboe MN. Abuse of dextromethorphan-based cough syrup as a substitute for licit and illicit drugs: A theoretical framework. Adolescence 1996;31(121):239-45.
27. Darboe MN, Keenan GR, Richards TK. The abuse of dextromethorphan-based cough syrup: a pilot study of the community of Waynesboro, Pennsylvania. Adolescence 1996;31(123):633-44.
28. Suzuki T, Masukawa Y, Misawa M. Drug interactions in the reinforcing effects of over-the-counter cough syrups. Psychopharmacology 1990;102(4):438-42.
29. Borde M, Nizamie SH. Dependence on a common cough syrup. Lancet 1988;1(8588):760-1.
30. Wairagkar NS, Das J, Kumar S. Codeine containing cough syrup addiction in Assam and Nagaland. Indian Journal of Psychiatry 1994;36(3):129-32.
31. Friedman RA, House JW, Luxford WM, Gherini S, Mills D. Profound hearing loss associated with hydrocodone/acetaminophen abuse. Am J Otol 2000;21(2):188-91.
32. Blakley BW, Schilling H. Deafness associated with acetaminophen and codeine abuse. J Otolaryngol Head Neck Surg 2008;37(4):507-9.
33. Oh AK, Ishiyama A, Baloh W. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. Neurology 2000;54(12):2345.
34. Jensen S, Hansen AC. Abuse of codeine separated from over-the-counter drugs containing acetylsalicylic acid and codeine. Int J Legal Med 1993;105(5):279-81.
35. Fleming GF, McElnay JC, Hughes CM. The separation of codeine from nonprescription combination analgesic products. Subst Use Misuse 2003;38(9):1217-2