T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PAPAVER SOMNİFERUM BİTKİSİNDEN ELDE EDİLEN ALKALOİDLERİN EKSTRAKSİYONUNDA KULLANILAN ÇÖZÜCÜ VE METODLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hande ÖNMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
Konya , 2007

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PAPAVER SOMNİFERUM BİTKİSİNDEN ELDE EDİLEN ALKALOİDLERİN EKSTRAKSİYONUNDA KULLANILAN ÇÖZÜCÜ VE METODLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hande ÖNMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 28 / 03/ 2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Mustafa Ersöz
(Danışman)

Doç.Dr .Hüseyin Kara **Yrd.Doç.Dr.Zafer Yazıcıgil**

(Üye) **(Üye)**

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PAPAVER SOMNİFERUM BİTKİSİNDEN ELDE EDİLEN ALKALOİDLERİN EKSTRAKSİYONUNDA KULLANILAN ÇÖZÜCÜ VE METODLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hande ÖNMEZ

Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof.Dr . Mustafa Ersöz
2007, Sayfa: 70
Jüri: Prof.Dr**.** Mustafa Ersöz
Doç.Dr. Hüseyin Kara
Yard.Doç.Dr.Zafer Yazıcıgil

Bu çalışmada; geleneksel kültür bitkimiz olan haşhaşın çesitli çözeltiler kullanarak, ekstraksiyonu yapılmıştır. Haşhaş numunelerindeki morfin, kodein , tebain , noskapin ve papaverinin ekstraksiyonu için en uygun çözücü , çözücü karışımı ve ekstraksiyon zamanı tesbit edilmeye belirlenmiştir.Bunun için asetik asit ,hidroklorik asit ,su , metanol ,etanol ,amonyak , metanol ile asetik asitin çesitli oranlarda karışımları ve kireç ile çalışılmıştır. Numuneler en uygun çözücü aralığını belirlemek için1-24 saat aralığında tüm çözücülerle ekstrakte edilmiştir.Haşhaştaki her alkaloidin miktarı ekstraktların yüksek basınçlı sıvı kromotografisiyle (HPLC) analizi yapılarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: papaver, ekstraksiyon, morfin

ABSTRACT

MASTER THESİS

COMPARE OF METHODS AND SOLVENT THAT USED EXTRACTION OF ALKALOIDS OBTAINED FROM PAPAVER SOMNIFERUM

Hande ÖNMEZ

Selçuk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. Mustafa ERSÖZ

2007, 72 Page

Jury: Prof.Dr. Mustafa ERSÖZ
Assoc.Dr.Hüseyin KARA
Ass.Dr. Zafer Yazıcıgil

In this study, our traditional culture plant *papaver somniferum* grown in Afyon was extracted in order to extract morphine ,codeine ,thebaine,noscapine ,papaverine with various solution. Suitable solvent ,solvent mixture and time of extraction were determined for extraction of morphine, codeine, thebaine, noscapine, papaverine in samples of *papaver somniferum.* For that reason various concentration of acetic acid ,hydrochloric acid ,water, methanol, ethanol, ammonia, mixture of methanol and acetic acid and lime were studied. In same way, samples were extracted in the range of 1-24 hours with all solvents ,to determine optimum extraction time.Each amounts of alkaloids in capsules were quantitified by analyzing of those material with high performance liquid chromotograpy (HPLC).

Keywords: *papaver*, özütleme, morphine

ÖNSÖZ

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Fen–Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa Ersöz danışmanlığında tamamlanarak ,Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü ‘ ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tezimi yöneten ve çalışmalar boyunca yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Mustafa Ersöz ‘ saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarının yapılması sırasında destek olan Y.Nabi Küçük‘e ve İbrahim Bulduk ‘ a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan aileme tüm destek ve yardımları için çok teşekkür ederim.

Arkadaşlarım Esra Erkal’ a ve Burcu Uçar’ a yardımları ve sabırları için teşekkür ederim. Deneyler sırasında yardımcı olan İ. Atay , S.Aynalı , F.Akbaş, M. Öztürk , M.Totu ve S.Çindi ‘ye ve tüm kalite kontrol laboratuvarı personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ ..... **iii**
ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... **vi**
TABLOLARIN LİSTESİ ..... **vii**
1.GİRİŞ **1**
2.TEORİK BÖLÜM **2**
2.1Haşhaş hakkında genel bilgiler 2
2.1.1 Haşhaşın tanımı ve kullanım alanları 2
2.1.2 Haşhaşın biyolojik özellikleri ve sınıflandırılması 7
2.1.3Afyonun tanımı, elde edilmesi ve kullanım alanları 9
2.1.4 Haşhaş ve afyonun tarihçesi, ekonomimize katkıları 11
2.2 Alkaloidler.hakkında genel bilgiler. 17
2.2.1Alkaloidlerin kimyasal olarak sınıflandırılması 19
2.2.2 Başlıca alkaloidler ve özellikleri 21
2.2.2.1 Morfin 21
2.2.2.2 Kodein 25
2.2.2.3 Tebain 26
2.2.2.4 Noskapin 27
2.2.2.5 Papaverin 28
2.3 Ekstraksiyon. **29**
2.4 HPLC cihazı ve tekniği 30
2.5 Soxhlet cihazı ve tekniği 33
3.LİTERATÜR ÖZETLERİ **34**
4.MATERYAL VE METOD **38**
4.1 Kullanılan kimyasal maddeler 38
4.2 Kullanılan cihazlar ve malzemeler 38
4.3 Kullanılan alkaloid standartlarının temini ve kullanıma hazırlanması. **38**
4.4 Stok standart çözeltilerinin hazırlanması. **39**
4.5 Standart çözeltilerinin hazırlanması 39
4.6 Haşhaş kapsülünün kullanıma hazırlanması 39

4.7 HPLC analizi çalışmaları 40
4.7.1 İzokritik çalışma için HPLC şartları ve Hareketli Fazın Hazırlanması..... 40
4.8 Katı – sıvı ekstraksiyon çalışmaları 43
4.8.1 Kapsül numunesinin ekstraksiyonu..... 43
4.8.2 Kapsül numunesinin su, etanol ,metanol ,asetik asit ,amonyum hidroksit ile katı –sıvı ekstraksiyonu..... 44
4.8.3Kapsül numunesinin kireç ile katı –sıvı ekstraksiyonu..... 44
4.8.4 Kapsül numunesinin asetik asitın metanoldeki çözeltileri ile katı sıvı ekstraksiyonu 44
4.9 Soxhlet düzeneği ile ekstraksiyon çalışmaları 45
4.9.1 Etanol ve metanol ile ekstraksiyon 45
5.DENEYSEL BÖLÜM 46
6.SONUÇLAR VE TARTIŞMA 71
7.KAYNAKLAR 74
ÖZGEÇMİŞ..... 77

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1 :Mavi haşhaş tohumu
Şekil 2.2 :Haşhaş çöreği
Şekil 2.3 :Tohum örnekleri
Şekil 2.4 :Türkiye'de haşhaş yetiştirilen yerler
Şekil 2.5 :Dünya'da haşhaş yetiştirilen yerler
Şekil 2.6 :*Papaver Somniferumun* yapısal gösterimi
Şekil 2.7 :*Papaver somniferumun* yapısal gösterimi
Şekil 2.8 :Afyon sakızı
Şekil 2.9 :Afyon sakızının çizilmesi
Şekil 2.10 :Haşhaş bitkisinin çiçek hali
Şekil 2.11 :Morfin
Şekil 2.12 :Eroin
Şekil 2.13 :Toz eroin
Şekil 2.14 : Kodein
Şekil 2.15 :Kodein
Şekil 2.15 :Kodein örnekleri
Şekil 2.16 :Tebain
Şekil 2.17 :Noskapin
Şekil 2.18 :Noskapin örnekleri
Şekil 2.19 :Papaverin
Şekil 2.20 :Papaverin örnekleri
Şekil 2.21 :HPLC cihazı akış şeması
Şekil 2.22 :Soxhlet Düzeneği
Şekil 4.1 :Kolon düzeneği
Şekil 5.1 :Morfin için tayin sonuçları
Şekil 5.2 :Kodeın için tayin sonuçları
Şekil 5.3 :Tebain için tayin sonuçları
Şekil 5.4 :Papaverin için tayin sonuçları
Şekil 5.5 :Noskapin için tayin sonuçları
Şekil 5.6 :Metanolün kromotogramı
Şekil 5.7 :Etanolün kromotogramı
Şekil 5.8 :Asetik asitin kromotogramı
Şekil 5.9 :Amonyum hidroksitin kromotogramı

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 2.1 :Haşhaşta bulunan en önemli alkaloidler

Tablo 2.2 :Afyon Alkaloidleri Fabrikasın'da üretilen türevler

Tablo 4.1 :Tayinde kullanılan kalibrasyon tablosu

Tablo 4.2 :Her iki metoddaki standartların kalibrasyon grafikleri

Tablo 5.1 :Morfin icin tayin sonuçları (%)

Tablo 5.2 :Kodein icin tayin sonuçları(%)

Tablo 5.3 :Tebain icin tayin sonuçları(%)

Tablo 5.4 :Papaverin icin tayin sonuçları(%)

Tablo 5.5 :Noskapin için tayin sonuçları (%)

Tablo 5.6 :Soxhlet düzeneğiyle yapılan analiz sonuçları (%)

Tablo 5.7 :Morfin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

Tablo 5.8 :Kodein için çözücülerin karşılaştırılması(%)

Tablo 5.9 :Tebain icin çözücülerin karşılaştırılması (%)

Tablo 5.10.:Papaverin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

Tablo 5.11 :Noskapin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

1. GİRİŞ

Haşhaş ülkemizde ve dünyada sıkça kullanılan ve önemli ekonomik özelliklere sahip bir endütri bitkisidir. İçeriğinde bulunan alkaloidler haşhaşı dünyaca ünlü bir bitki haline getirmiştir. Haşhaş kapsülü üzerine yapılan araştırmalarda , yaklaşık 40 tane alkaloid tesbit edilmiştir. Ancak tıpta kullanılan ve haşhaşta en fazla bulunan 5 ana alkaloidin izolasyonu ve türevlendirilmesi konusunda araştırmalar yapılmıştır.(T.M.O,2005) Tıpta ve eczacılıkta en fazla kullanılan 5 ana alkaloid ; morfin , kodein , tebain , noskapin , papaverindir.

Çalışmanın bu doğrultudaki amaçları şu şekilde sıralanabilir:

a- Öğütülmüş haşhaş kapsülü numunelerini derişik etanol ,metanol , su, hidroklorik asit , asetik asit, amonyak ve kireç ile katı –sıvı ekstraksiyonunun yapılması ,

b- Öğütülmüş haşhaş kapsüllerinin aynı şekilde %10 , %25 , %50 , %75 lik konsantrasyonlarda hazırlanmış etanol, metanol, asetik asit ile, %10 luk konsantrasyonda hazırlanmış hidroklorik asit ve amonyakla katı sıvı ekstraksiyonunun yapılması,

c- Öğütülmüş haşhaş kapsüllerinin %10 , %25 , %50 , %75 oranlarında asetik asitin metanoldeki çözeltileriyle katı- sıvı ekstraksiyonunun yapılması

d- Yapılan her katı –sıvı ekstraksiyonundan 1 , 2, 3 , 4, 12 , 24 saatlik numunelerin alınması,

e- Metanol ve etanol kullanılarak soxhlet düzeneğiyle haşhaş kapsülünün ekstraksiyonunun yapılması,

f- Alınan saatlik numunelerin en uygun HPLC şartları seçilerek ,morfin , kodein, tebain, papaverin,noskapin oranlarının tayin edilmesi,

g-Analiz sonucunda alkaloidlerin hangi çözücülerde ,hangi metodla , hangi zaman aralığında daha fazla elde edilebildiğini tesbit etmek ,

Sonuç olarak çok küçük miktarları bile önemli olan alkaloidlerin haşhaş kapsülünden daha fazla elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. TEORİK BÖLÜM

2.1 Haşhaş Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1 Haşhaş tanımı ve kullanım alanları

Haşhaş , Hititler döneminden beri (1.Ö . 2000 yılları) Orta Anadolu ' da yetiştirilen , ilaç ve gıda hammaddesi olarak kullanılan, ülkemizin en önemli endüstriyel bitkilerindendir.Latincede "*fructus papaveris immaturi*" , Almancada "mohn koepfe" ,Fransızcada "tete de pavot ",İngilizcede "poppy head "olarak geçmektedir. Haşhaşın Latince ismi ise *papaver somniferum*dur. *Somniferum* ; uyku getiren , uyutucu , uyku verici anlamındadır. Haşhaşın başı ise Latincede "*papaveris immaturi fructus* " olarak da bilinir. *Papaver somniferum* L. seklindeki yazılışta L. harfi tasnif eden bilim adamının adının ilk harfidir. Linnaeus olarak da kullanılır.Haşhaş bitkisi tohum ve kapsül olarak iki kısımdan oluşur.Haşhaş tohumlarının uyuşturucu özelliği yoktur yani alkaloit içermezler. Sarı , beyaz , mor, kahverengi renkte olabilir. gösterilmektedir. Çok iyi enerji kaynağıdır. Tohumlar daha çok ekmek ve çörek yapımında kullanılır.(Şeki,l 2.2) Mavi renkli tohumlar ise pastacılık süslemelerinde daha çok tercih edilir (Şekil 2.1)



Şekil 2.1:Mavi haşhaş tohumu



Şekil 2.2 Haşhaş çöreği

Kurumuş haşhaş kapsülü ,ağırlığınca tohum içermektedir. (Şekil 2.3). Haşhaş tohumlarının soğukta sıkılmasıyla haşhaş yağı elde edilmektedir. Tohumlar %44-50 oranında yağ içerirler. (Küçük ,1996) Haşhaş yağının başlıca bileşenleri

linoleik asit ve oleik asittir. Ayçiçeği yağı ve pamuk yağı gibi bitkisel yağların kullanılmasına kadar haşhaş yağı ve tohumundan yemeklik yağ olarak faydalanılmıştır.Halen haşhaş yetiştirilen yörelerde bu amaçla kullanılmaktadır. Tohum yağının kurutucu özelliği vardır .İnce boyaların üretiminde , radyolojide iyotlu bir bileşiğin yapımında , sabunlarda , salata soslarında ,verniklerde kullanılmaktadır. (Anabritanica,1988) Doğal boyamada haşhaş çiçeğinden eflatun renk elde edilmektedir.



Şekil 2.3 :Tohum örnekleri

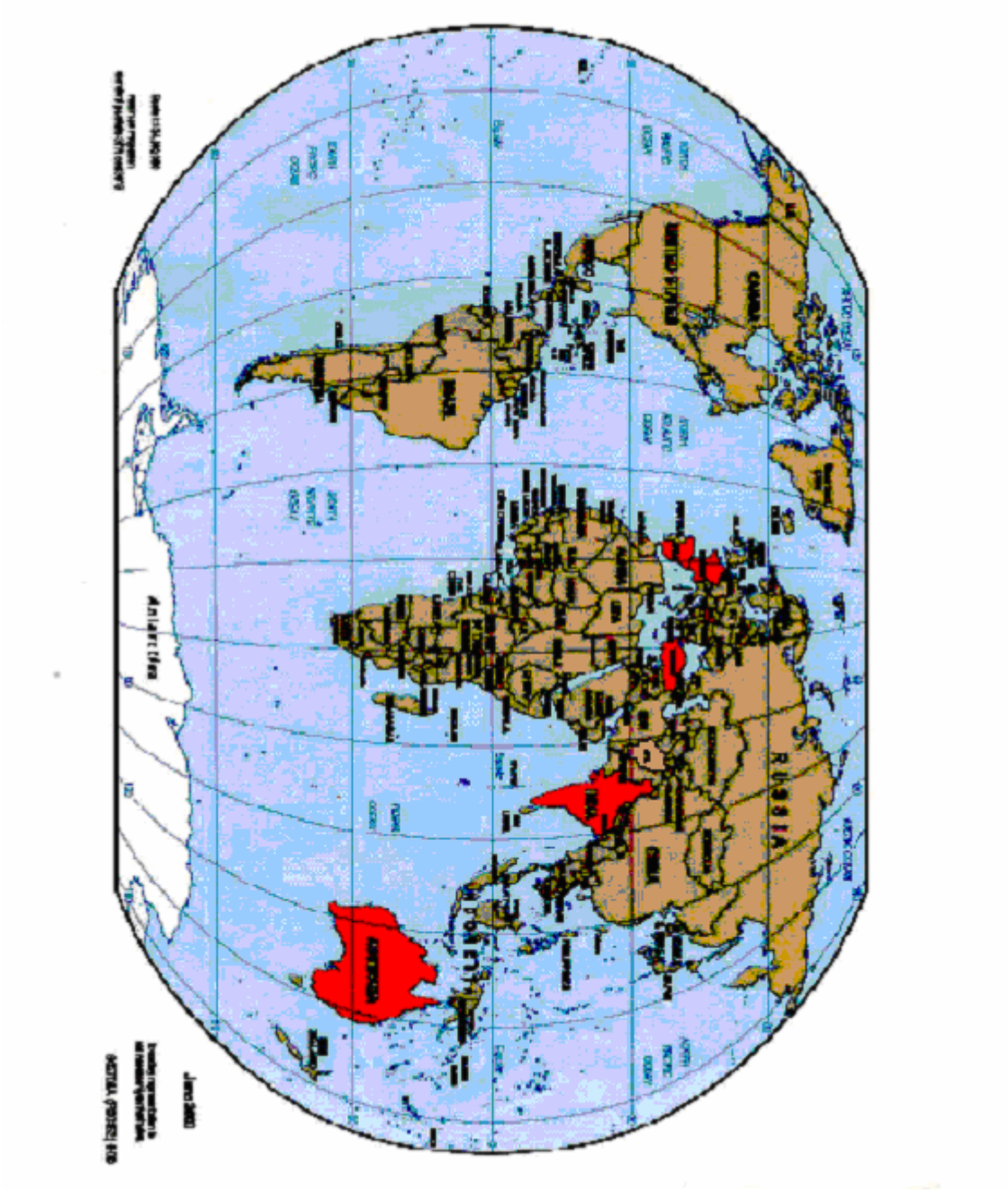
Haşhaş tohumlarının yağı alındıktan sonra kalan küspesi %30-35 oranında protein içerir. Haşhaş tarımı yapılan bölgelerde hayvan beslenmesinde kullanılmaktadır. Önceden, bileşiminde çok az da olsa afyon alkaloidi bulundurduğu için yalnız besi hayvanlarına verilirdi. Özellikle olgunluğunu tamamlamamış üründen elde edilen haşhaş küspeleri daha çok morfinli olduğundan hayvanlara zararlı olabilmektedir. (Büyüklarousse ,1986) Haşhaş türlerinden adam haşhaşı (*p.macrostomum*) ‘ nın Van yöresinde kapsülleri yenir. Doğu haşhaşı (*p.orientale*) ‘nin ise ,Ağrı ,Erzurum ,Kars yöresinde genç meyveleri yenmektedir.Haşhaş sapları ise hasır yapımında kullanılır. Kurutulmuş haşhaş kapsüllerinin içerdiği alkaloidler haşhaş bitkisinin en önemli kullanım alanıdır. Haşhaş kapsülü üzerinde yapılan araştırmalarda 40’a yakın değişik alkaloid ihtiva ettiği bulunmuştur. Ancak tıpta genellikle kullanılan ve izolasyonu yapılan morfin , kodein , tebain , noskapin papaverindir.(T.M.O,2005)

Kapsül halk hekimliğinde gargara yapılarak diş ağrılarına karşı ya da bazı yörelerde çocukları uyutmak için kullanılmaktadır. (Büyük Larousse,1986) Ayrıca

uyuşturucu özellikteki afyon sakızı haşhaştan elde edilir. Mezopotamyalılardan bu yana ağrı kesici olarak ve başka amaçlarda tedavide kullanılan bu ürün nedeniyle haşhaş çok uzun dönemlerden beri yetiştirilmektedir.(Ana britanica,1988) Tohumların içeriği aşağıdaki oranlarda bulunmaktadır: Nem % 4,3 - 5,2 ,protein %22,3 - 24,4, ham lif :%4,8 -5,8 , kül: %5,6 – 6,0 kalsiyum : %1,03 – 1,45 , fosforöz :% 0,79 – 0,89, demir:% 8,5 -11,1 .



Şekil 2.4 :Türkiye' de haşhaş yetiştirilen yerler



Şekil 2.5 :Dünya'da haşhaş yetiştirilen yerler

2.1.2 Haşhaş bitkisinin biyolojik özellikleri ve sınıflandırılması

Haşhaş (*papaver somniferum*) gelincikler familyasından (*papavercae*) bir , iki ya da çok yıllık otsu bitkidir. Yaprakları çıkışlı ve değişik biçimde parçalıdır , uca doğru sivri , tabanı ise gövdeyi sarmıştır , kenarları mavimsi , yeşil ya da grimsi yeşil renktedir. (Şekil 2.6) Çiçekler uzun sap ve dalların ucundadır , genellikle 4 adettir , mavimsi – mor , beyaz, pembe-kırmızı renkte olabilir. Çiçek açılır açılmaz iki çanak yaprak dökülür . Çiçek açılmadan önce de içinde dört taç yaprak ve döllenme tozları bulunur. Çiçeklerin solup dökülmesinden sonra ortadaki göbek büyür , kapsül ve küre şeklini alır. Kapsül 4-5 cm çapındadır. Tohumlar ise meyvanın (kapsül) içindedir. Boyu 50-150 cm uzunluğundadır, bazı bölgelerde 1.2 m ‘ ye uzanır. İlk yeşerdiği dönemlerde süt boruları yoktur , bitki salatalarda kullanılır. Çimlenmeden 17 gün sonra süt boruları oluşur ve bitki acılaşır.(Küçük, 1996)



Şekil 2.6 :*Papaver Somniferumun* yapısal gösterimi

Alem :*Plantae*

Bölüm :*Magnoliopsida*

Sınıf :*Magnoliopsida*

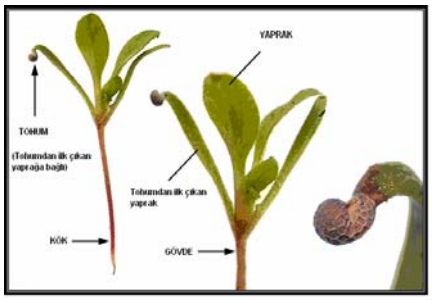
Takım :*Ranunculales*

Familya :*Papaverceae* (gelincikler , mahngewachse)

Cins :*Papaver* (http://tr.wikipedia.org/wiki)

Papaverceae familyası *papaverales* takımından çoğunluğu otsu ya da küçük ağaç , çalımsı yapıda 26 bitki cinsini içeren familyadır. Yaklaşık 250 türü vardır. Ülkemizde bu familyaya ait 5 cins bulunmaktadır **.** Bu familyanın üyeleri arasında çiçekçilik ve eczacılık açısından değerli bazı türler bulunur.

Papaver cinsi kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde yetişirler ,bir ,iki yada çok seneliktirler**.** (Şenol,1988) *Papaver* cinsinin dünyada 110 kadar türü vardır**.** Fakat Türkiye de 40 kadar türü yetişmektedir. Bu cinsteki bitkilerin yaprakları tüysü,loplu veya parçalıdır.(Şekil 2.7) Toprak üstü bölümlerinde sütlü bir öz su taşırlar ,kalıcı olmayan iki çanak yaprakları vardır. (Anabritanica,1988) 4-6 adet çiçekleri vardır. Kimyasal sınıflandırmada kimyasal özellikleri ,alkaloidler,bazı pigmentler , lateks dikkate alınmıştır.*Papaver* cinsinden *papaver somniferum L*. İse bizim geleneksel kültür bitkimizdir. *Papaver* türleri arasından en çok araştırılan türdür. Dünya çapında eski bir yetiştirilme geçmişine sahiptir. Çeşitli renkleri , çiçek şekilleri , kapsül şekilleri ve alkaloid bileşenleri içeriği vardır. Bitkinin yetiştirilmesi ve işlenmesi çok sıkı kontrol edilmesine rağmen tohumları ithal edilir ve süs bitkisi olarak satılır.



Şekil 2.7:*Papaver somniferumun* yapısal gösterimi

2.1.3 Afyonun tanımı , elde edilmesi ve kullanım alanları

Afyon kelimesi ,Almanca ,İngilizce ve Fransızca da “opium “olarak ,Çincede “a fu yung” olarak geçer. Farsça da ise “efyun” kökünden gelir. Latince de “*succus papaveris*” olarak geçer. Yunanlılar haşhaşın sıvısına “mekanion “ demişlerdir.Yunanca da opium kelimesi opos (özsuyu) kökünden türemiştir.(Küçük ,1996) Farsçada ise afiyum uyku kelimesinden gelir.



Şekil 2.8 :Afyon Sakızı

Haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış kapsüllerinin özel bir bıçakla çizilmesiyle kapsülden çıkan sütün havayla temas edip katılaşmasıyla elde edilir.(Şekil 2.12) Kapsülden çıkan süt (lateks) önce beyazdır , -sonradan koyu kahverengi ,bazı çeşitlerinde siyah renk alır. Tahriş edici bir zift görünümü alır. Taze iken yumuşaktır. Keskin, hoş olmayan kokulu ve acı bir tadı vardır. Bu katılaşmış süte “afyon sakızı “ denir.(Şekil 2.8) Ve özel bıçaklarla toplanır.(Şekil,2.9)Ticari ürünleri ,Türkiye afyonu , Hindistan afyonu , İran afyonu , Çin afyonudur ve görünüşleri , kaliteleri farklıdır.



Şekil 2.9 :Afyon sakızının çizilmesi

Afyonun etkin maddesi bileşiminde bulunan alkaloidlerdir. Yaklaşık olarak % 10 morfin ,%5 kodein ,% 6 narkotin (noskapin) bulunmaktadır. Bunlardan başka reçine, kauçuk , yağ, mum , organik asitler (laktik asit), şeker ,protein, su ,tuzlar (sülfat ve amonyum tuzları) bulunmaktadır. Türk afyonu morfin bakımından dünyada en zengin afyondur. (www.türkçebilgi.com) Türk afyonunda 25 çeşit alkaloid bulunur.Bir kapsülde 20-50 mg afyon bulunur. 1 kg afyon elde edebilmek içiç 20000 kapsül gerekmektedir.

Afyonun fizyolojik etkileri morfine benzer , ama daha zayıftır. Ağrı kesici , sancıları dindirici ,ishali önleyici ,uyutucu , uyuşturucu , öksürük kesici ve bağımlılık yapıcı özelliklere sahiptir. İshal,kanlı ishal ,bağırsakların yapışması sonucu kabızlık , hischsprang hastalığı (kalın bağırsağın şişmesi nedeni ile kabızlık), uyuyamama ,iç kanama ve korkuya karşı kullanılır.Mecbur kalınmadıkça kullanılmamalıdır.Çünkü tedavi edici dozajla ,zehirleyici dozaj birbirine çok yakındır , kullanımında doktor denetimi şarttır. İki tür kullanım şekli vardır:

a-Afyonun tentür ve toz şeklinde kullanımı

b-Afyonun bileşimindeki alkaloidlerin çeşitli şekillerde ilaçları yapılarak.

Afyon tozu ise 0.02-0.05 gramı ağrı kesici , 0.05-0.08 g ‘ ı uyuşturucu , 0.08-0.1 g ‘ı ise öldürücü etkiye sahiptir. İshal tedavisinde ise afyonun alkol içindeki çözeltisi (afyon ruhu) ve kafurlu seyreltik çözeltisi ağız yoluyla kullanılır.

Afyonun yasal kullanımı saf alkaloidlerin ya da türevlerin elde edilmesi ve bu ürünlerin tıp, eczacılık alanında kullanımıdır.Afyonun içindeki morfine karşı bağımlılık yapması önemli bir sosyal olaydır.Morfinman annelerin çocukları anne karnında bu maddeye alışmakta, doğunca morfin açlığı hissetmektedirler.Yüksek dozda ,afyon kullanımından ileri gelen ağır zehirlenmeler ölümle sonuçlanmatadır.Alkaloidlerin elde edilmesiyle ve formüllerinde bazı değişiklikler yapılarak tedavide kullanılması ile afyonun alışkanlık yapıcı etkisi azaltılmış ,ağrı kesici ,öksürük dindirici özellikleri artırılmıştır.Sentetik olarak üretimiyle afyonun kullanımı azaltılmaktadır.

2.1.4 Haşhaş ve afyonun tarihçesi ve ekonomimize katkıları

Haşhaş bitkisinin çok eski zamanlardan beri M.Ö.5000 yıllarından beri kullanıldığı bilinmektedir.Sümerlilerin dillerinde haşhaşın varlığına dair deliller vardır.Asuri kabartmalarında haşhaş resimleri (Şekil2.10) görülmektedir. (www.afyonkarahisar.gov.tr**)** Dr.R.Camphell Thompson 'ın "Asurian Helval" adlı eserinde , Asuri lisanında manası afyon ve haşhaş anlamına gelen kelimeler olduğu ve Asurluların afyonu tıp alanında uyku verici bir ilaç hammaddesi olarak kullandıkları yazmaktadır. Bazı iddialara göre haşhaşın anavatanı Orta Asya yani Türkistandır. Ancak Anadolu 'da ve özellikle Afyon dolaylarında bulunan ,Etiler döneminden kaldığı iddia edilen taş kabartma ve paralarda haşhaş resimleri bulunmaktadir.(www.afyonkarahisar.gov.tr**)** Hititler haşhaşı M.Ö 2000 yılından beri kullanmaktadır.Başkenti Hattutaşta bulunan tabletlerde ilaç tanımlarına rastlanmıştır.Tabletlerde haşhaş "gış haşşikka" olarak geçer .Hititler haşhaşı kutsallaştırmışlar ve düşmanlarına satışını cezalandırmak amacıyla yasaklamışlardır.



Şekil 2.10:Haşhaş bitkisinin çiçek hali

Haşhaş bitkisinin nasıl yetiştirildiğini ilk tarif eden The Ophrastus 'tur. (M.Ö.287-372) (www.afyonkarahisar.gov.tr)Haşhaş ziraatinin ilk defa nerede başladığı kesin değildir. Türklerin eski anayurtları olan Orta Asya 'da haşhaş ziraati yapmakta oldukları ve göçler ile bu kültürü yaydıkları düşünülmektedir. Afyon sakızı da çok eski zamanlardan beri ilaç ve keyif verici olarak kullanılmaktadır Hindistan 'da , Çin' de , Eski Mısır ' da haşhaş başları çizilerek afyon elde edilmiştir. Afyonu

ilk kez tanımlayan 1. yy ‘ da yaşamış olan Perihyles İatrikes , ilaç bilgisi üzerine Latince baskısı De Materiamedica adlı kitabı farmakopinin temeli sayılan Dioskorides ‘tir..Türk İslam hekimlerinden Razi, İbn-i Sinave İbn-i Zübeyr afyonu öksürüğe karşı kullanmışlardır. Tıpta kullanıldığı M.Ö. 123-63 senelerinde yaşamış Pontus hükümdarı Büyük Midrat ‘ ın afyondan yaptığı ilaçla bilinmektedir. Bu ilaç 130 yıl sonra Pontus hükümdarı Neros ‘un hekimi Andramak tarafından geliştirilerek adına “tiryak “ denilmiştir.Çubukla afyon içme alışkanlığı Amerika ‘nın keşfinden sonra başlamıştır. Günümüzde yasal ve yasadış afyon üretiminin merkezi Asya ‘ dır.Hindistan ve Türkiye ise dünya afyon üretiminde ve dışsatımında ilk sırayı alır**.** **(**Anabritanica,1988)Afyon ve haşhaş hakkındaki ilk sistemli ve bilimsel veriler Fransız hekim Pierre Belon tarafından verilmiştir. Afyon elde edilişi ve cinsleri hakkında bilgiler vermiştir. Anadolu ‘ da yetiştirilen ilk haşhaşların analıizleri Faik Paşa tarafından yapılmıştır. İlk afyon fabrikası 1613 yılında Hindistan ‘ın Surat şehrinde Fransız – hint işbirliği ile kurulmuştur. Cumhuriyet döneminde de İstanbul da üç adet afyon alkaloidleri üreten tesis bulunmaktaydı.1931 yılında hükümet kararıyla kapatılmıştır.

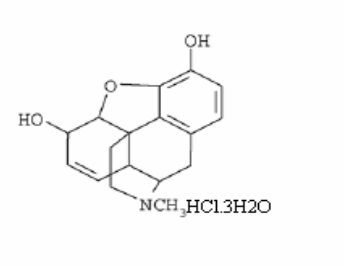
Osmanlı döneminde de haşhaş ekimi çok yaygındı , elde edilen afyon önemli bir dışsatım ürünüydü. 1858 yılında İzmir limanından İngiltere ‘ye 41130 kg , ABD ‘ye 40800 kg afyon ihraç edilmiştir. Cumhuriyet döneminde de haşhaş üretimi sürmüş , ancak ekimi 1933 yılından sonra devlet iznine bağlanmıştır. 1933 yılında 2253 sayılı kanunla uyuşturucu maddeler inhisar idaresi kurulmuş ve 1938 yılında çıkarılan 3491 sayılı T.M.O teşekkül kanunu ile bu görev T.M.O ‘ ne verilmiştir. 1933 yılında bakanlar kurulu kararıyla 17 ilde yapılan haşhaş ekimi , üretilen afyonun tamamının ihraç edilmesi ve taleplerin karşılanamaması nedeniyle 1950-60 arasında 42 ile çıkarılmış ve dünyada uyuşturucu kaynaklarından birinin Türkiye olduğu hususundaki propagandaların yoğunlaşması üzerine , aksinin ispat edilmesinin gerekliliği nedeniyle ekim alanları 9’ a düşürülmüştür. 1971 de afyon elde edilmesi yasaklanarak sadece haşhaş ve tohumunun üretimine izin verilmiştir. 1971 -74 yılları arasında Avrupa ve Amerika ya yasadışı yollardan sokulan uyuşturucu madde miktarında değişiklik olmamış ,diğer afyon üreten ülkeler Türkiye’nin pazarda çekilmesiyle doğan boşluğu doldurmak amacıyla üretimlerini

artırmışlar ve yeni üretici ülkeler ortaya çıkmıştır.1954 ‘ de 35 ilde , 1974 ‘ de 7 ilde üretimine müsaade edilmiştir. (Afyon ,Burdur ,Denizli ,Isparta ,Kütahya ,Uşak Konya ‘ nın Akşehir ,Beyşehir ,Doğanhisar , Ilgın ilçeleri) 1974 yılından itibaren kapsülde çizim yasağı konulmuş ve afyon üretimi durdurulmuştur. Çizilmemiş haşhaş kapsülleri ofis tarafından satın alınmıştır.1977 yılında 72000 hektara ulaşan ekim alanı 10000 hektara düşmüştür.3.6.1986 tarih 3298 kanun ve yönetmeliklere , lisansa bağlı ve kontrollü ekimi yapılan haşhaş tarımı düzenlenmiştir .13.4.1987 tarih 87 – 11703 sayılı kararla T.M.O bakanlar kurulu tarafından tesbit edilen yerlerde lisansa bağlı ekimleri yaptırma ,uygulama ve pazarlama işleri için görevlendirilmiştir.(Küçük 1996**)** Çizilmemiş haşhaş kapsüllerinin işlenebileceği bir tesis kurmak için 16.9.1974 , 7 \ 9887 sayılı bakanlar kurulu kararıyla 1974 yılında Alman Knoll A.G. firmasına ihale edilmiş ,1976 yılında Afyon Alkaloidleri Fabrikası ‘nın temelleri Bolvadin ‘de atılmıştır.Deneme üretimine 1981 tarihinde başlamış 1987 tarihinde fabrika türk mühendis ve teknisyenlerine teslim edilmiştir. Halen Toprak Mahsulleri Ofisi’ne bağlı olarak çalışmaktadır. Fabrika yılda 20 bin ton haşhaş işleme kapasitesine sahiptir. Baz morfin ünitesinde kuru ham morfin üretimi yapılmakta , türevler fabrikasında ham morfinden yola çıkılarak morfin , morfin hidroklorür, kodein , kodein fosfat , morfin sülfat , etil morfin hidroklorür , kodein sülfat , kodein hidroklorür üretimi yapılmakta ve farmakopilere uygun hale getirilip satışa sunulmaktadır. (T.M.O yayınları , 2005) (Tablo 2.2) Ürünlerin % 90‘ aşan kısmı yurt dışına ithal edilir.1927 ‘de 112 ton afyon üretimi , 1950 ‘de 57 ton afyon üretimi ,1986 ‘da haşhaş ekim alanı 5.404 hektar ,üretilen haşhaş kapsülü 3.538 tondur. 1984’de ABD ‘ye 2.484 kg afyon ihraç edilmiş , 566.800 dolar döviz sağlanmıştır.(Anabritanica ,1998**)**1986 ‘da haşhaş ekim alanı 5.404 hektar,üretilen haşhaş kapsülü 3.538 tondur. 1991’ de afyon üretimi 22.578 tondur. (Büyüklarousse **,**1986)Afyon kapsül üretiminin yarısını karşılamakta , onu Konya , Denizli , Uşak , Isparta , Burdur , Kütahya takip etmektedir**. (**Anabritanica ,1998) 1974 yılında 20000 hektar haşhaş ekim alanı , 1995 yılında 70000 hektar haşhaş ekim alanına yükselmiştir.

Tablo 2.1Haşhaşta bulunan en önemli alkaloidler

Adı	Formülü	Bulan	Tarih
Morfin	$C_{17}H_{19}O_3N$	Sertürner	1816
Narkotin	$C_{22}H_{23}O_7N$	Robiquet	1817
Kodein	$C_{18}H_{21}O_3N$	Robiquet	1832
Narsein	$C_{23}H_{27}O_8N$	Pelletier	1832
Tebain	$C_{19}H_{21}O_3N$	Merck	1835
Pseudomorfin	$(C_{17}H_{18}O_3N)_2$	Smiles	1835
Papaverin	$C_{20}H_{21}O_4N$	Hesse	1848
Kriptopin	$C_{21}H_{25}O_5N$	Hesse	1864
Roadin	$C_{21}H_{21}O_6N$	Hesse	1867
Lantopin	$C_{23}H_{25}O_4N$	Hesse	1870
Mekonidin	$C_{21}H_{23}O_4N$	Hesse	1870
Kodamin	$C_{20}H_{25}O_4N$	Hesse	1870
Lavdanin	$C_{20}H_{25}O_4N$	Hesse	1870
Lavdonasin	$C_{21}H_{27}O_4N$	Hesse	1871
Hidrokotarnin	$C_{12}H_{15}O_3N$	Hesse	1871
Oksinarkotin	$C_{22}H_{23}O_8N$	Becket and Wright	1876
Protepin	$C_{20}H_{19}O_5N$	Hesse	1878
Ksantalin	$C_{20}H_{19}O_5N$	T & Smith	1893
Papaveramin	$C_{21}H_{25}O_6N$	Hesse	1903
Aporein	$C_{18}H_{16}O_2N$	Pavesi	1905
Neopine	$C_{18}H_{21}O_4N$	T & Smith	1911
Porfidroksin	$C_{19}H_{23}O_4N$	Rakshit	1919
Narkotolin	$C_{21}H_{21}O_7N$	Wrede	1937

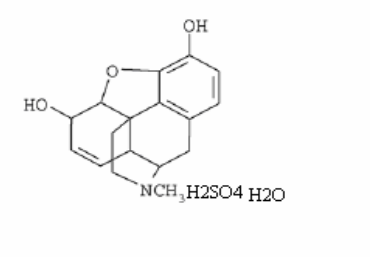
Tablo2.2 :Afyon Alkaloidleri Fabrikasın'da üretilen türevler



Morfın Hidroklorür

Kimyasal formülü: $C_{17}H_{20}CINO_3H_2O$

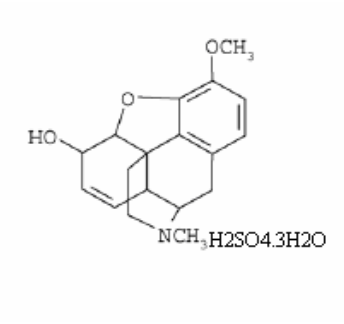
Görünüm: Beyaz kristalli toz



Morfın Sülfat

Kimyasal formülü: $C_{34}H_{40}N_2O_{10}S,5H_2O$

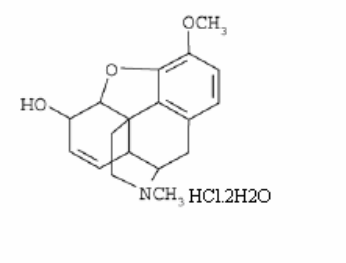
Görünüm: Beyaz kristalli toz



Kodein Sülfat

Kimyasal formülü:($C_{18}H_{21}NO_3)_2H_2SO_4,3H_2O$

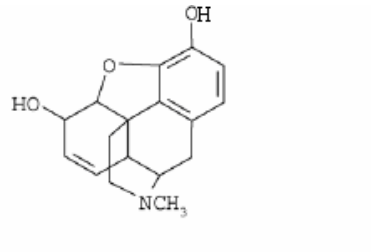
Görünüm:Beyaz kristalli toz



Kodein Hidroklorür

Kimyasal formülü: $C_{18}H_{22}CINO_3,_2H_2O$

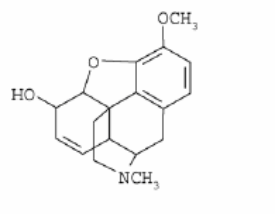
Görünüm:Beyaz kristalli toz



Ham Morfin

Kimyasal Formülü:$C_{17}H_{19}NO_3$

Görünüm:Açık kahverengi veya sarı kristalli toz



Kodein

Kimyasal Formülü: $C_{18}H_{21}NO_3$

Görünüm:Beyaz kristalli toz

2.2 Alkaloid Hakkında Genel Bilgiler

Almancada alkaloide , Fransızcada alcaloide , İngilizcede alkaloid olarak tanımlanır. Alkaloit ismi ilk kez 1805 yılında morfinin baz karakterinde olduğunu gösteren Saturner ‘den sonra Meissner tarafından teklif edildi. Alkaloit kelimesi alkali benzeri (alkalimsi) anlamındadır. Kimyasal adlandırılması sonunda bulunan amin grubundan dolayı –in kullanarak yapılır.

Doğal olarak birçok bitki türünde ve yalnızca birçok hayvanda bulunan yapısındaki karbon hidrojen ve azot atomlarının varlığıyla nitelenen organik maddeler sınıfıdır.

Alkaloitler genellikle şu özelliklere sahiptir:

1-Nebati (bitkisel) kaynaklıdırlar. Çok azı hayvani kaynaklıdır.

2-Zayıf baz özelliğindedirler. Bundan dolayı amonyak benzeri bir karakter göstererek asidlerle tuz yaparlar.

3-Azot ihtiva ederler.

4-Çok küçük miktarları bile insan ve hayvanlar üzerinde güçlü fizyolojik etkileri vardır. (www.genbilim.com)

Alkaloitler genelde katı ve renksizdirler. (/kto.org.tr/tr/dergi/yazıoku) Zamk şeklinde ve renkli olanları vardır. Hakiki alkaloitler zehirlidir. Molekül yapıları oldukça karmaşık olan alkaloitlerde , genellikle amin yapısı içinde en az bir azot atomu bulunur. Azota karbon ve hidrojenden oluşan hidrokarbon grupları bağlanmıştır ve amin yapısı çoğu kez azot ya da hidrokarbon grupları üzerindeki halkalı bir yapının içinde bulunur. Bugün bin dolayında alkaloit çeşidi bilinmektedir.Daha çok bitkilerin patlıcangiller (*soeleneceae*) ,gelincikgiller *(papaveraceae)*, kökboyalarıgiller (*leguminoceae*) familyalarında ,gülgiller ,buğdaygiller (*graminaceae*) , nanegiller (*labitae*) , topluçiçekgiller (*compositae*) familyalarındaki cinslerinde bulunurlar. İhtiva ettikleri kimyasal halkalara göre kinolin , izokinolin , piridin alkaloidleri olarakta adlandırılırlar.Alkaloid ihtiva eden bitkiler denilince %0,01 oranından fazla alkaloid içeren bitki anlaşılmaktadır.

İnsanlar alkaloidleri çok uzun yıllardan beri iksir , ilaç , sıcak içkiler , yara lapası , zehir olarak kullanmışlardır. Bazı alkaloidlerin fizyolojik etkileri açıkça bilinmektedir. Kinin ,sıtma hastalığının tedavisinde , morfin şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır.Alkaloitlerin çoğu büyük ve küçükbaş hayvanlar ile insanda zehirlenmelere yol açar. Örneğin Cotalaria ve Heliaoropium türlerinde bulunan bir alkaloit sürekli alındığında karaciğer sirozuna neden olur.

Alkaloitlerin fizyolojik etkileri tıpta büyük önem taşır. Ağrı kesici olarak kullanılan alkaloitler, haşhaştan üretilen morfin ve türevleridir. Bunlardan kodein genellikle alışkanlık yapmaz ,ancak diasetil morfin veya eroin bağımlılık yapar. Kinidin alkaloidlerinden kinkona kalp atışlarını düzenleyen bir kalp uyarıcısıdır. Nikotin , sitisin ve konin ise solunum uyarıcı olarak kullanılır. Ancak baldırandan elde edilen ve zehirli olan konin fazla kullanıldığında solunum yollarını felç ederek ölüme yol açar. Uygun dozda verilen atropin ise solunum uyarıcı bir alkaloittir , ancak beyinde yan etkilerinin olduğu ifade edilmektedir. Kan damarlarını büzücü etkisi olan alkaloitlerden ergovin , doğumdan sonra dölyatağı kanamalarını azaltmak için kullanılır. Efedrin özellikle nezle , soğuk algınlığı , saman nezlesi ve bronşiyal astım gibi hastalıklarda çok sık kullanılan ilaçların bileşiminde bulunur. Yerel uyuşturucu etkisi olan kokainin istenmeyen yan etkileri olduğu için, genellikle molekül yapısında değişiklik yapılarak elde edilen türevleri daha güvenli ve etkin biçimde kullanılmaktadır. Farmakologların alkaloitler üzerindeki çalışmaları elde edilen sentetik alkaloitlerde faydalı özelliklerin devam ettirilmesi ve istenmeyen özelliklerinin bertaraf edilmesi amacına yöneliktir. Kas gevşetici alkaloitlerin en iyi bilinen örneklerinden biri , Güney Amerika yerlilerinin ok zehri olarak kullandıkları kurar dır.

Alkaloitlerin alınma miktarları da önemlidir. Az miktarı ilaç olarak fayda sağlayan alkaloitlerin çoğunun aşırı miktarı öldürücüdür. Mesela striknin in az miktarı solunum ve dolaşım sistemleri üzerinde uyarıcı etki gösterip kişiye ferahlık sağlarken , çok miktarı solunum felci ve dolaysıyla ölüme neden olur. Striknin günümüzde köpek zehri olarak kullanılmaktadır.

2.2.1 Alkaloidlerin kimyasal sınıflandırılması

1.Protopine alkaloidleri

1.1 Allocryptopine

1.2 13-oxycrytopine

1.3 Protopine

1.4 Dihidroprotopine

2. Narceine tip alkaloidler

2.1 Naeceine

2.2 Narceinane

2.3 Narceine imide

3.Phthalideisokinolin alkaloidleri

3.1 Narhotin

3.2 Narkotolin

4. Benzol phenonthridin alkaloidleri

4.1 Sanguinarin

4.2 Norsanguinarin

4.3 Dihidrosanguinarin

4.4 Oksisanguinarin

5.Morfin alkaloidleri

5.1 Morfin

5.2 Kodein

5.3 Tebain

5.4 Oripavin

5.5 Neopin

5.6 Pseudomorfin

5.7 Salutaridin

5.8 Somniferin

5.9 Morfin N –oksid

5.10 Kodein N – oksid

6.Benzilizokinolin alkaloidleri

6.1 Papaverin

6.2 Laudanosin

6.3 Kodamin

6.4 Palaudin

6.5 Laudanin

6.6 Retikulin

7.Aporfin alkaloidleri

7.1 İzoboldin

7.2 Corytuberin

7.3 Magnoflorin

8. Protoberberin alkaloidleri

8.1 Berberin

8.2 Canadine

8.3 İsocorypalmine

8.4 Coptisine

8.5 Scoulerine

8.6 Stephalidine

9.Papaverrubin alkaloidleri

9.1 Porphyroxine –papaverrubin

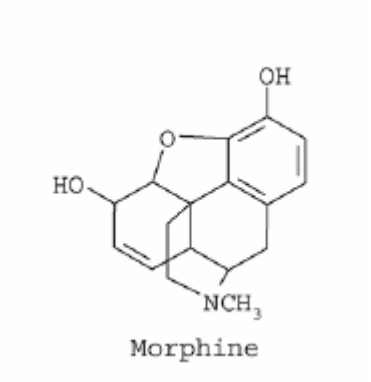
9.2 Papaverrubin C

9.3 Papaverrubin B

9.4 Glaudin

2.2.2 Başlıca alkaloidler ve özellikleri

2.2.2.1 Morfin



Şekil 2.11: Morfin

1804 te Seguin tarafından keşfedilmiş ,1806 da Alman kimyacı F.W.A Sertürner tarafından afyondan elde edilmiştir.Amonyaklı bir eriyik yardımıyla afyondan morfini ayırmış , hayvan deneyleri sonucu bu maddenin uyku verdiğini bulmuş , yunan mitolojisinde uyku tanrısının adından esinlenerek morfin adını vermiştir. Sertürner 1812 yılında morfinle yaptığı araştırmaları afyonun analizi adı altında yayınlamıştır.(www.narkotik.iem.)

Morfinin afyondan çözelti halinde elde edilmesi , buharlaştırma ve kalsiyum klorür çözeltisi ile yeniden çözme işlemlerini gerektirir. Bu çözeltinin ayrılmasından sonra sıvı kısım birkaç kez buharlaştırılır ve geride kalan morfin ve kodein kristalleri toplanır. Bunlar amonyak yardımıyla çözdürüldükten sonra yeniden kristalleştirilir. Böylece morfin çözeltide kalan kodeinden ayrılmış olur. Elde edilen morfin kristalleri renksiz ve kokusuzdur. Morfinden eroin, pentazoin ve oksikodon gibi birçok yarı sentetik madde elde edilebilir.

Morfin 1 molekül su ile iğnemsi kristaller halinde kristallenir. Molekül suyunu 120 ^{o}C de kaybeder . Birisi fenolik , diğeri alkol grubu olmak üzere 2 tane hidroksil grubu vardır. Bu özelliği morfini diğer alkaloidlerden ayırır . Fenolik grup metillenerek kodein elde edilir. Bilimsel adlandırılması 7,8 didehidro -4,5 –epoksi -17-metilmorfinan 3,6-diol dür. (Şekil 2.11)Kapalı formülü $C_{17}H_{19}O_3N$ dir.Molekül

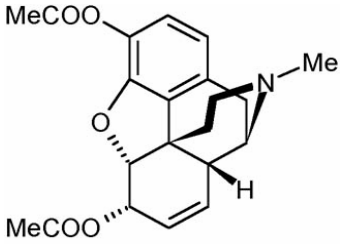
ağırlığı 285,33 dür. Erime noktası 254 ^{o}C de bozunarak erir. C % 71,56 ,O % 16,82 , N % 4,91 ,H % 6,71 içerir.(Merck Index, 1976)

Tıpta hidroklorür , sülfat , asetat , tartarat tuzları kullanılır Morfin hidroklorür, beyaz, ince , uzun kristaller şeklindedir. Suda %25 oranında , alkol ve gliserinde kolay erir. Morfinin türevleri , apomorfin, dihidromorfin , normorfindir. Windholz ve arkadaşları (1983) tarafından verilen bilgiye göre apomorfinin kapalı formülü $C_{17}H_{17}NO_2$ dir.Molekül ağırlığı 267.31dir. Dihidromorfinin kapalı formülü $C_{17}H_{21}NO_3$ tür. Molekül ağırlığı 287. 35 tir. Manske (1977) tarafından bildirildiğine göre Santavy normorfinin kapalı formülünü $C_{16}H_{17}NO_3$ olarak , molekül formülünü de 271.3 olarak belirtmiştir. Ayrıca etilmorfin , dihidrokodein de tıpta kullanılan türevleridir. Apomorfin zehirlenmelerde kusturucu olarak verilir. Günümüzde yapay organik morfin bileşikleri (meperdin ,metadon ,pentazosin) tümüyle morfinin yerini almıştır.

Morfin genellikle narkotik ve ağrıkesici olarak kullanılır. Ağrı kesici özelliği yönünden en etkili doğal bileşiktir. Özellikle böbrek taşları ,kanser metastazlarının neden olduğu ağrılarda , yani başka ağrı kesicilerin etkisiz kaldığı durumlarda kullanılır. Travmaya bağlı şok ,iç kanama ,kalp yetmezliği ve tifo gibi vücudun aşırı derecede yıpranmasına neden olan hastalıklarda hastayı sakinleştirmek için verilir. Hızlı etki sağlamak amacıyla kas içine şırınga edilerek uygulanırsa da , mukozalarda çok çabuk kana geçtiğinden ağız yoluyla alınabilir.

Morfin öföri adı verilen nedensiz taşkınlık ve neşe haline neden olur, solunum , dolaşım ve sindirim sistemlerinde birçok istenmeyen etkisi vardır. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisiyle kusmaya ve belli bir dozun üstünde alındığında depresyona neden olur. Çok kolay bağımlılık yapar. Sakinleştirme gibi aranan etkiler ortadan kalkar , son şırıngadan 12 saat sonra esnemeler , iç daralması , bedensel çırpınmalar , burun , gözyaşı ve terde aşırı artma , uykusuzluk ,kas krampları ve ishal görülür.Kalp ve damar bozuklukları ortaya çıkar ve ölüme neden olabilir. Katlanılması çok zor olan bu etkiler morfinman tedavi olmaya karar vermedikçe morfin ya da benzerlerde birini yeniden almaya yöneltir. Bu bağımlılık morfinin tedavide yalnız akut sancılı durumlarda , kanser ağrılarında ve akciğer ödemlerinde kullanılmasına neden olmuştur.

Eroin; morfinin yarı sentetik bir türevidir. Kimyasal yapısı diasetilmorfin hidroklorürdür. (Şekil 2.12) (narkotik.iem)



Şekil 2.12: Eroin

İlk olarak Almanya ‘da Bayer firmasında çalışan kimyacı Dresser tarafından elde edilmiştir.(www.narkotik.iem)



Şekil 2.13: Toz eroin

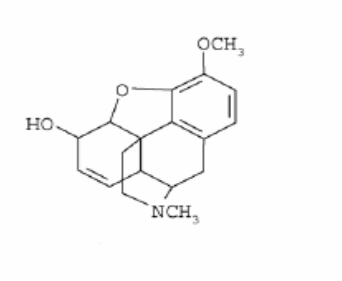
Baz morfinin asetik asit ile birlikte ısıtılması ve diğer kimyasal işlemlerden sonra oluşur. Bileşiminde asetik asit olduğu için sirke gibi kokar. Saf halde iken beyaz ,suda eriyen bir tozdur.(Şekil 2.13) (www.kırklareli.iem) Katkı maddeleri ilave edilince gri, koyu gri , kahverengimsi gri , fildişi , kahverengi renklerde , tozşeker gibi küçük kristaller halinde veya un gibi toz halinde olabilir. Bir doz eroinde (100 mg) %10 eroin , %90 şeker , nişasta , süttozu , kinin gibi katlı maddeleri bulunur. Uyuşturucu maddelerin en tehlikelisidir. Morfinden 2 - 10 kat daha kuvvetlidir. Daha güçlü analjezik etkileri vardır.(www.narkotik.iem)

Eroinmanlar eroinin saflığının bozulmaması için damardan enjeksiyonla alırlar.(Şekil 2.14) Eroinman bir kimsedeki zehirlenme belirtileri morfin kullananlarınkine benzer , ama daha şiddetlidir. Terler , çarpıntı başlar , vücudu kırılır ,bel ve başında şiddetli ağrılar başlar, iştahı kapanır ,çalışma gücünü kaybeder. Depresyona girer. Renkleri uçuk ,ağızları kuru ,nefesleri kesiktir.Dalgın bir haldedirler.

Morfinin türevleri:

- Diamorfin(diacetyilmorfin,eroin) $C_{17}H_{17}NO_3(COCH_3)_2HCL$
- Etil morfin ($C_{19}H_{23}O_2N$)
- Apomorfin ($C_{17}H_{17}O_2N$)
- Dihydromorfin ($C_{17}H_{19}O_3N$)
- Dihidrokodeinon
- Metilldihidromorphinon
- Nalorphin
- Kodein
- Neopin
- Tebain
- Narkotin
- Narcein
- Papaverin
- Kodamin
- Laudanosin
- Laudanin
- Pseudolaudanin
- Kryptopinme ve protopin

2.2.2.2 Kodein



Şekil 2.14: Kodein

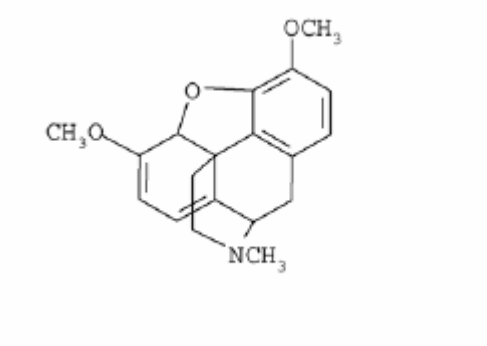
Fransızcada codeine ,Yunancada kodeia olarak geçer.Renksiz beyaz kristaller ya da toz şeklinde bulunur. 1832 tarihinde Fransız kimyager Pierre –Jean Robiquet tarafından izole edilmiştir.(narkotik.iem.gov.tr)



Şekil 2.15 : Kodein örnekleri

Bilimsel adlandırılması 7,8 –didehidro -4,5 α –epoksi-3 –metoksi-17 metil morfinan-6 α-ol 'dür.(Şekil 2.14) Morfinin bir metil eteridir. Kapalı formülü $C_{18}H_{21}NO_3$ tür.Molekül ağırlığı 299.36 dır. Erime noktası 154 ^{o}C dir. %C 72,22 , % H 7,07 , % N 4,68 , % O 16,03 içerir. Kodein morfin metillenerek sentetik olarak ta elde edilir. Metil morfin olarak da adlandırılır. Haşhaşın olgunlaşmamış kapsüllerinden çıkan sıvıdan elde edilebilirse de ilaç olarak kullanılan kodein genellikle morfinden elde edilir. Tıpta sülfat ve fosfat tuzları halinde kullanılır. (Şekil 2.15) Kimyasal yapı bakımından fenantren grubundandır. Uyuşturucu etkisi nedeniyle ilaç olarak dağıtımı resmi kuruluşlar tarafından yapılır.Öksürük yatıştırıcı olarak kullanılır.Bağımlılık yapma özelliği morfine göre azdır. Solunum yollarında kuruluğa neden olur. Morfine göre daha az zehirlidir. Analjezik tesiri azdır ama diğer ilaçlara katılınca analjezik etkiyi artırır.(Küçük,1996) Uyuşturucu olmayan ağrı kesici olarak ağızdan verilebileceği gibi deri altına şırınga edilerek de yatıştırıcı etkisinden yararlanılabilir.

2.2.2.3 Tebain

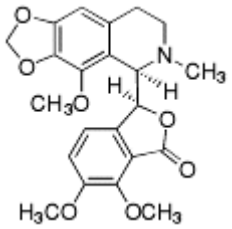


Şekil 2.16:Tebain

Fransızca da thébaine olarak geçer. Thiboumery tarafından 1835 tarihinde bulunmuştur. İsmi eskiden afyon ihraç eden Mısır şehri Teb ‘den gelmektedir. Önceden morfinin bir izomeri zannedilmiştir ve adına paramorfin demişlerdir.

Bilimsel adlandırılması 6,7,8,14- tetrahidro – 4,5 α-epoksi -3,6 –dimetoksi –izometil morfinandır.(Şekil 2.16)En zehirli afyon alkaloididir,medikal amaçlı kullanılmazlar. apaver Somniferumdaki en az fenantren alkaloiddir. Medikal amaçlı kullanılan ;hidrokodon (dihidrokodon),asetildihidrokodein ve oksikodon (dihidrohidroksi kodeinon) ‘a dönüştürülebilir.Afyona göre daha çözünebilir olan afyon alkaloidleri karışımı hazırlanmasında kullanılır.Ağrı kesici etkisi azdır ,sara nöbetine benzer bir etki yapar. Son yıllarda , analjezik ,antitussif ve yatıştırıcı özelliklere sahip yarı sentetik ilaçların üretiminde tebaine olan ilgi artmıştır.Kodein üretimindeki artıştan dolayı endüstride hammadde olarak kullanılır.Kapalı formülü $C_{19}H_{21}NO_3$‘ tür. Molekül ağırlığı 311,37 g \mol ‘dür.Erime noktası 193 ^oC ‘dir.C % 73,29 , H % 6,80 , O % 15,42 , N % 4,50 içerir.Tebain oranı en fazla % 5 olarak Indochina ‘ daki bazı örneklerde bulunmuştur.İran örneklerinde de tebain oranı yüksektir.

2.2.2.4 Noskapin



Şekil 2.17:Noskapin

1816 tarihinde Robiquet tarafından izole edilmiştir.Afyonda % 2-9 oranında bulunmuştur. Eskiden narkotin olarak bilinirdi ,günümüzdeki ismi naskopindir.

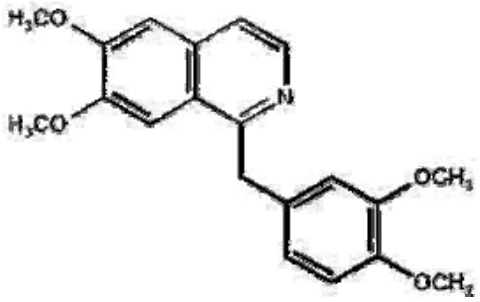
Bilimsel adlandırılması 1- α -2 –metil – 8-metoksi -6,7 –metilendioksi -1-(6,7 –dimetoksi -3-ftalidil)-1,2,3,4 –tetrahidroizoqinolin ‘dir.(Şekil 2.17) Kapalı formülü $C_{22}H_{23}NO_7$ ‘ dir. Molekül ağırlığı 413,43 g / mol ‘dür. Erime noktası 176 ^{O}C dir. C % 63,91 , H % 5,61 , N % 3,39 , O % 27,09 içerir.



Şekil 2.18:Noskapin örnekleri

Önceleri morfin gibi narkotik sanılmış bu yüzden ismi narkotin konulmuştur. Antitussif özellikleri keşfedilince ismi naskopin olarak değiştirilmiştir. Antitussif özellikleri kodeine eşdeğerdir.Öksürük kesicidir.Bağımlılık yapmaz,ağrı kesici ve uyuşturucu değildir. Toksik özelliği yoktur.Öksürük yatıştırıcı etkisinden dolayı baz ya da tuz halında (kromsülfonat) olarak kullanılır.(Şekil 2.18) Benzilizokinolinlerin üyesidir. Antitussif özellikleri nedeniyle ilaç olarak kullanılır. Yüksek dozlarda histamin salınmasına yol açabilir,bu nedenle bronşiyal astım olan hastalarda kullanılmamalıdır.(http: \\ tr.wikipedia.org\ wiki \ noskapin)

2.2.2.5 Papaverin



Şekil 2.19:Papaverin

Papaverin kelimesi Fransızca papaverine den gelmektedir. Merck tarafından 1848 tarihinde bulunmuştur. Morfin ekstraksiyonun ana çözeltisinden izole edilmiştir. Bilimsel adlandırılması:6 ,7 –dimetoksi -1 veratril izokinolin şeklindedir.(Şekil 2.19) Medikal amaçlı kullanımları vardır.Sentetik olarak da üretilebilir(Şekil 2.20).İlaçlarda kullanımı izolasyonunun çok zor olmaması ve afyondaki miktarı yüzünden benzilizokinolin grubunda önemli bir yeri vardır.Klor hidratı düz kaslarda spazm giderici , teofilin ve teobramin gibi kardioremal idrar söktürücülerle birlikte tansiyon düşürücü ve damar genişletici olarak kullanılır.Uyuşturucu ve ağrı kesici özelliği yavaştır. Haşhaş kapsülünün tüm kısımlarında özellikle ham kapsülleride bulunur. % 0,5–1 oranındadır.Uyuşturucu etkisi fazla değildir.



Şekil 2.20: Papaverin örnekleri

Kapalı formülü $C_{20}H_{21}NO_4$ ‘dür. Molekül ağırlığı 339.38 g\ mol dür. Erime noktası 147 ^{o} C’dir.(Merck Index 1976) C % 70,78 , H % 6,24 , N % 4,13 , O %18,86 oranındadır. İran numunelerinde oranı çoktur.Hindistan ve Afganistan numunelerinde ise azdır.

2.3 Ekstraksiyon

Çekme , çözeltilerden veya katı karışımlardan bir maddeyi ayırmak ve çözücü ile istenmeyen safsızlıkları karışımdan uzaklaştırmak için yapılan işlemdir.

Ekstraksiyonun temeli dağılma kanununa dayanır. Dağılma kanunu karışmayan aynı miktar iki sıvıda çözünen bir maddenin bu iki fazdaki konsantrasyonları oranının belli bir sıcaklıkta sabit olduğudur.Burada maddenin her iki fazda da aynı yapıya sahip olduğu kabul ediliyor.Karışmayan iki faz A ve B , çözünen maddenin her iki fazdaki konsantrasyonu C_A ve C_B ise belli bir sıcaklıkta C_A / C_B =K dır. K sabiti dağılma katsayısıdır. Organik maddeler genellikle organik çözücülerde sudakinden daha cok çözünürler. Bundan yararlanarak organik maddeler sulu çözeltilerden bir organik çözücüyle çekilirler. Sulu çözeltiye elektrolit maddeler (NaCl) ilave edilirse organik maddenin sulu fazdaki çözünürlüğü daha da azalır. Çekmede amaç , organik maddeyi ayırma , fakat aynı zamanda fazla çözücü harcamamadır.W_0 gram madde içeren V ml sulu çozeltiden S ml organik çözücüyle yapılan bir çekmede sulu fazda W_1 gram madde kalsın.Dağılma kanununa göre aşağıdaki eşitlik yazılabilir:

$$K = \frac{W_1 / V}{(W_0 - W_1) / S} \qquad \text{veya} \qquad W_1 = \frac{W_O .KV}{KV + S}$$

2.4 HPLC Cihazı Ve Tekniği

Sıvı kromotografisi bir ayırma tekniğidir. Bir sıvıda çözülmüş ayrılacak bileşikler bir kolonda bulunan genellikle katı bir destek üzerindeki durucu faz ile farklı etkileşmelere girerek kolon içinde farklı hızda ilerler, kolonu değişik zamanlarda terk ederler ve böylece birbirlerinden ayrılırlar. Bu kromotografi uzun seneler öncesinden bilinmesine rağmen gelişmesi hızlı olmamış; ancak yeni tip kolon maddelerinin bulunması ve yüksek hareketli faz hızları kullanılmasıyla ayrımların kısa zamanda gerçekleştirilmesi ve kolonların defalarca kullanılabilmesi son senelerde bu tip kromotografinin önem ve kullanılma alanlarını genişletmiştir.

Yeni tip sıvı kromotografisi bir kolona silikajel gibi absorban koymak ve ayrılacak bileşiği bir sıvı fazla beraber tabii akışıyla bu kolondan geçirmek suretiyle yapılan kolon kromotografisinden çok farklıdır. Burada taşıyıcı sıvı pnömatik veya mekanik çalışan pompalarla kolona basılarak yüksek hareketli faz hızı sağlanmakta, ayırma çabuk ve tam olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca bileşik, kolon çıkışına bağlanan uygun bir dedektörle tespit edilip kaydedilmektedir.. Böylece yüksek hızda gerçekleştirilen ayırmaların yapıldığı sıvı kromotografi sistemlerine yüksek işlevli sıvı kromotografisi denir (HPLC)

Sıvı Kromatografi Birimleri ve Özellikleri

a)Hareketli/ Taşıyıcı Faz Deposu

b)Taşıyıcı Faz Hareket Birimi; Pompa(lar)

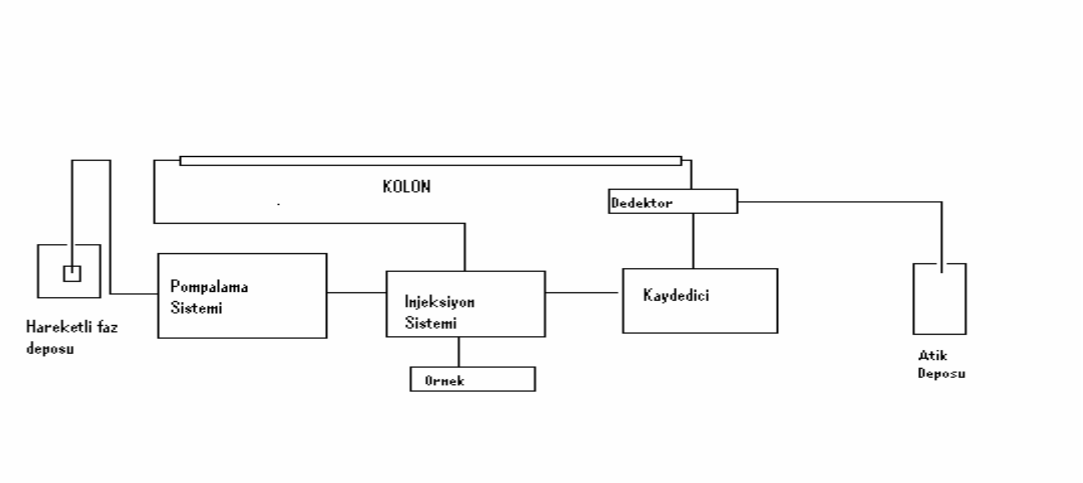
c)Enjeksiyon (Örnek Yükleme) Birimi

d)Ayırma Birimi ; Kolon(lar)

e)Ölçüm Birimi; Dedektör(ler)

f)Yazım Birimi; kaydedici, İntegratör

g)Atık Deposu



Şekil2.21: HPLC cihazı akış şeması

HPLC ' de uygun filtreden geçirilmiş ve içerdiği çözünmüş gazlar vakum uygulanarak ultrasonik banyoda 15 dakika kadar tutarak uzaklaştırılmış uygun bir çözücü yada çözücü karışımı hareketli faz deposunu konulur. Ucunda çelik veya teflon bir filtre içeren teflon pompa giriş hortumu çözücü içine daldırılır. Filtre, pompaya hava gitmemesi için çalışma boyunca sıvının içine tamamen dalmış durumda olmalıdır.

Çözücü pompalama sistemi vuruntusuz (puls içermeyen) akış oluşturmak üzere çift pistonlu pompa içeren bir sistemdir. Pistonların biri emerken diğeri bastığında sıvı kromotografisi için çok önemli olan düzgün bir akış elde edilir. Pompa debisi 0,1 ml/dk hassasiyetle ayarlanabilir. Pompa sistemi üzerinde bir basınç göstergesinden pompa çıkış basıncı gözlenebilir. Akış hızı ve kullanılan çözücü aynı olduğunda gösterge basıncıda aynı olmalıdır. Kolonda bozulma / tıkanma basıncın artmasına sebep olur. Pompanın düzgün çalışabilmesi için emme ve basma hattında hava olmamalıdır. Eğer varsa çözücü çekme vanası ve bir enjektör yardımıyla hava alınır. Pompa hareketli faz deposundan aldığı çözücüyü önce enjektör sistemine gönderir. Enjeksiyon sistemi otomatik yada manuel olabilir. Manuel olan sistemde enjeksiyon (örnek yükleme) işleminin rahat yapılabilmesi ve çözücü akışının enjeksiyondan etkilenmemesi için analiz edilecek örnek çok uçlu bir vananın içerdiği kangala verilir. Vananın istendiği anda pozisyonu değiştirilerek hareketli fazın örneği içeren kangaldan geçmesi dolaysıyla örnegi de beraberinde taşıması sağlanır. Çözücü enjeksiyon sisteminden geçtikten sonra sıvı kromotografisi sisteminin ayırma birimi

olan kolona gelir. Sıvı kromotografisi kolonları paslanmaz çelik veya kartuş şeklindedir.Analitik kolonlar, yani kantitatif amaçlı 2-8 mm iç çaplı mikropartiküler yada peliküler dolgu içeren kolonlardır. Sivi kromotografisi türleri kullanılan kolona göre sınıflandırılır. Başlıca türleri:

a) Adsorpsiyon (Sıvı-Katı) Kromatografisi

b) Partitisyon (Sıvı-Sıvı) Kromatografisi

c) İyon Değişimi Kromatografisi

d) Sterik seçicilik Kromatografi'si dir.

Sıvı kromotografisi koşulları iyi ayarlandığında, kolonda birbirinden ayrılan maddeler taşıyıcı faz ile birlikte ölçüm birimi olan dedektöre gelirler.(Şekil 2.21) Dedektör maddenin derişimi ile orantılı bir özelliğini ölçmelidir. Bu amaçla: a) Absorbans Dedektörü b) Floresans Dedektörü c) Kırılma İndisi Dedektörü d) Elektro Kimyasal Dedektör e) İletkenlik Dedektörü kullanılabilir.

Sıvı kromotografisinde ayırmaya etki eden değişkenlerden bir tanesi hareketli fazdır. Değişik tuzların belli bir pH' ya tamponlanmış sulu çözeltileri genellikle iyon değiştirme tipi kolonlar için ve organik çözücüler sıvı-kromatografisi tipi kolonlar için kullanılır. İyi bir hareketli faz aşağıdaki özelliklerde olmalıdır:

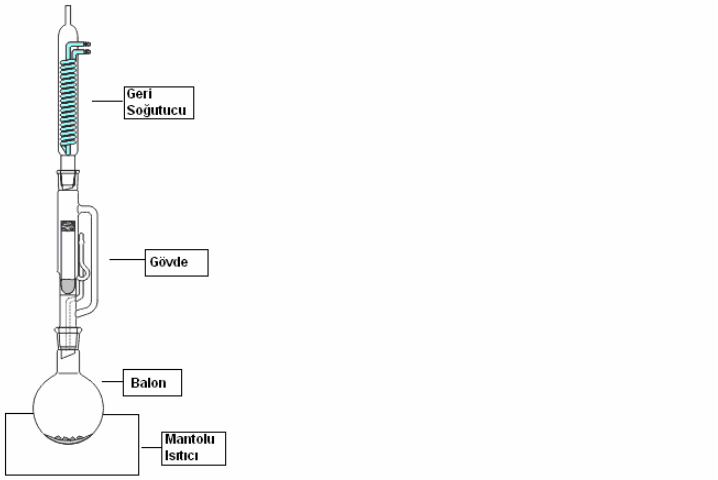
(1) Durucu fazın özellikleri değişmemeli (2) Ayrılacak karışımdaki bileşenlerin hepsini çözmeli (3) Düşük vizkozitede olmalı (4) Gerektiğinde ayrılan bileşenden kolayca ayrılabilmeli (5) Kullanılan dedektöre uygun olmalı (6) Fiyatı ucuz ve istenilen saflıkta kolayca bulunabilir olmalıdır. Genellikle hareketli faz bir sefer kullanılır; ama zor bulunan ve pahalı olanlar damıtılıp saflaştırılarak tekrar tekrar kullanılabilir. Kolonlar genellikle 10-60 ml/saat akış hızında çalışır. Bu akış hızlarını elde etmek için hareketli faza uygulanan basınç 30- 400 atm arasında değişir. Basınç kolonun geçirgenliğine hareketli fazın viskozitesine, dolgu maddesinin büyüklüğüne bağlıdır. Kolon boyu uzatıldığında, dolgu maddesi tanecik boyu küçüldüğünde aynı akış hızını elde etmek için kolonun girişindeki basıncın daha yüksek olması gerekir.

2.5 Soxhlet Cihazı Ve Tekniği

Soxhlet cihazı, sürekli ekstraksiyon yapmak için kullanılır. Organik maddeler, suda organik çözücülerden daha fazla çözündüklerinde veya katı fazda bulunup organik çözücülerde az çözündüklerinde devamlı çekme işlemi uygulanır. Bu yolla az çözücü kullanarak, fazla madde kazanılabilir.Soxhlet düzeneği 3 kısımdan oluşur:

1-Balon 2-Gövde 3-Geri soğutucu

Soxhlet düzeneğinde balonda kaynayan çekme çözeltisi soğutucuda yoğunlaşarak, organik maddeyi içeren katının içinden damlalar halinde geçer ve tekrar balona döner. Sonra sifon yaparak balonun içine akar. Zamanla balonda kaynayan organik çözücü içindeki organik madde miktarı artar.(Şekil 2.22)



Şekil 2.22: Soxhlet Düzeneği

3. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Gevenkiriş A. , Küçük Y. Nabi, Bulduk İ. , 2006, yılında yaptıkları 'The determination of morphine and noscapine content in *papaver somniferum* plant', adlı çalışmada Afyon'da yetiştirilen haşhaş kapsüllerinde morfin ve noskapin oranı incelenmiştir. Analiz HPLC ile yapılmıştır. Morfin ve noskapinin kapsülden ayrılması için 0,1 M HCL çözeltisiyle ekstraksiyon yapılmıştır. Agilent 1100 cihazı,µ-Bondapak-C18 reversed phase kolonu (5µ, 150mm x 4,0mm; waters) kullanılmıştır. Akış hızı, dakikada 1 mL' dir. Analiz 288 nm' de yapılmıştır. Numune olarak *papaver somniferum X papaver somniferum , papaver somniferum X papaver bracteatum* , *papaver bracteatum X papaver somniferum* kombinasyonları kullanılmıştır. Mobil faz asetonitril - trifloroasetik asit - su (220mL:5 mL:775 mL) olarak hazırlanmıştır.

Gümüşcü A. , Arslan N. 'Seçilmiş bazı haşhaş (*papaver somniferum*) hatlarının verim ve verim öğelerinin karşılaştırılması' adlı çalışmada farklı yörelerden getirilmiş olan haşhaş hatlarının, tarımsal ve bitkisel özellikleri bakımından iyi olanlarının seçilmesi konusunda çalışılmıştır. 2 yıllık bir çalışma yapılmış ve bitkilerin morfolojik özellikleri incelenmiştir. Hatların tohum ve kapsül verimleri, kapsülde morfin oranları verimleri araştırılmıştır. Ayrıca, bitki boyu, bitki başına kapsül sayısı, kapsülde tepecik sayısı,bitki başına tohum verimi de incelenmiştir.

Garnock P.J. , Scholes P. 'Alkaloid content of *papaver somniferum subsp. setigerum* from New Zealand' adlı 1990 yılında yapılan çalışmada yeni Zellanda da yetiştirilen, *papaver somniferum subsp. setigerum* ve *subps. somniferum* bitkileri kullanılmıştır. Numunelerin kodein, morfin, papaverin ve narkotin içerikleri üzerinde çalışılmıştır. Bu iki bitki numunesi morfolojik olarak benzer alkaloid yüzdelerine sahiptirler, yalnız kromozom numaraları farklıdır. Tüm numuneler, ekstrakte edildikten sonra HPLC ile analiz edilmiştir.Sonuçta tüm numunelerde kodein morfin, narkotin ve tebain bulunmuştur.*Papaver somniferum*, *subsp.setigerum* da kodein oranı daha fazladır, subsp.somniferum da ise çok azdır.Yabani olarak

toplanan *subsp.setigerum*' da alkaloid miktarı, kültür olarak yetiştirilenlere göre daha azdır.

Kaya N. ,Lockwood B. 'Turk orjinli *papaver somniferumdan* doku kültürü yolu ile elde edilen kalluslarda bulunan alkaloidler üzerinde bir araştırma' adlı 1999 yılında yapılan çalışmada taç yaprak renkleri farklı 5 değişik *papaver somniferum* tohumlarından alınan doku kültürleriyle kallus üretilmiş ve bu kalluslarda alkaloid sentezinin kontrolü üzerine çalışılmıştır.Çalışma sırasında örneklerden alınan ekstraktlarda alkaloitlerin varlığı ince tabaka kromotografisi ve kütle spektroskobisiyle incelenmiştir.Analizde 1'er g tohum numuneleri tartılır ve 5 mL kloroform:methanol(1:1) ile 2 dakika ekstrakte edilir.Çözücü sistemi toluen–etilasetat ve dietilamin (70:20:10)dir.Sonuçların tayininde dragendorff belirteci kullanarak alkaloidlerin varlığı leke testiyle incelenmiştir.

Yashimatsı K., Kıuch F., 'A rapid and reliable solid phase extraction method for high pressure liquid chromotograpic analysis of opium alkaloids from papaver plants ' adlı 2005 yılında yapılan çalışmada papaver bitkilerinden afyon alkaloidlerinin HPLC ile analiz edilmesi için yeni bir katı faz ekstraksiyon metodu ele alınmıştır. Kuru ve öğütülmüş bitki numunelerinden 50 mg 'i 5 mL % 5 lik asetik asit ile 30 dakika ekstrakte edilmiştir. Aynı işlemler su , % 1 lik asetik asit , % 5 lik asetik asit , 0.1 M HCL, 0.1 M sodyum sitrat ile , % 50 lik etanol ile ,% 1 asetik asit ve etanol karışımıyla , % 5 lik asetik asit ve etanol ile , 0.1 M HCL ve etanol karışımıyla ,

0.1 M sodyum sitrat ve etanol karışımıyla da yapılmıştır. Santrifrüjledikten sonra çeşitli kartujlardan geçirilir ve 0.1 M HCL ve methanol ile yıkanır.% 28 NH_3 ve methanol (1:19) karışımıyla seyreltilir.40 ^{o}C de azot gazı altında konsantre edilir kalıntı HPLC analizi için % 50 sulu metanolle çözülmüştür. HPLC ile morfin ,kodein, oripavin,tebain,noskapin,sanquirarinin geri kazanımı; standart alkaloidler bitki numunelerine eklendiği zaman %99.94 – 112.18 arasındadır.

Erdemoğlu N., Özilhan S. Şener B. 'Türkiye de ekimi yapılan haşhaş kapsüllerindeki alkaloitlerin HPLC ile analizi adlı 2002 yılında yapılan çalışmada ülkemizdeki 10 ilin 84 beldesinden elde edilen kapsül örneklerinde bulunan major alkaloidler (morfin, kodein, noskapin , papaverin) in miktarları geliştirilen HPLC

yöntemiyle analiz edilmiştir.Bu metodda diğer metodlardan farklı olarak diod –array dedektör kullanılmıştır ve yasadışı hazırlanan eroin numunelerinde katkı maddesi olarak bulunan kafein ,parasetamol ve prokain de afyon alkaloidleri ile birlikte tayin edilebilmektedir. En yüksek morfin oranı Denizli ye aitken, en düşük miktar Isparta örneklerinde bulunmustur.Noskapin en yüksek Kütahya da , Amasya ,Isparta ,Tokat örneklerinde ise en yüksek papaverin miktarı tesbit edilmiştir.Konya örneklerinde en yüksek kodein miktarı saptanmıştır.Denizli örnekleri dört alkaloidi yüksek miktarda ihtiva etmektedir.

Şenol F.‘ Türkiye’de yetişen yabani papaver türlerinin tebain ve narkotin bakımından değerlendirilmesi’ adlı 1988 yılında yapılan çalışmada Türkiye’ de yetişen ve kodein sentezinde kullanılan, tebaini ve doğal bir öksürük kesici olan narkotini, ana alkaloid olarak taşıdığı daha önce saptanan, yabani 40 kadar *papaver* türünün, bu alkaloidlerin hangi oranda taşıdığı, tespit etmişlerdir ve sanayide ilaç hammaddesi elde edilmesinde yararlanılabilecek oranları da belirlemişlerdir. Çözücü sistemi olarak, benzen-etanol-amonyak (80:20:0,3), benzen-aseton-metanol (70:20:10), heptan-kloroform (%25’lik) eter (40:50:10) kullanılmıştır. Dregadorf belirteciyle alkaloidlerin varlığı tespit edilmiş ve analizde ince tabaka kromotografisi (TLC) ve HPLC kullanılmıştır.

Küçük Y.‘ Türkiye’nin çeşitli yörelerinde yetiştirilen haşhaş bitkilerinde alkaloidlerin esktraksiyonu ve ekstraksiyonların susuz ortamlarda özelliklerinin incelenmesi’adlı 1996 yılında yapılan çalışmada HPLC cihazında, haşhaş kapsülü numunelerindeki morfin, kodein, tebain, papaverin ve noskapin analizlerinin tamamının aynı anda yapılabilmesi için, izoelektrik sistemde kullanılacak olan haraketli fazın hazırlanması , kapsüldeki alkaloidlerin sıvı faza alınmasında en uygun asidik çözücünün bulunması , ekstraksiyonun pH’ a bağlılığı ve sıvı-sıvı ekstraksiyonuyla aklakloidlerin birbirinden ayrılması ve alkaloidlerin susuz ortamda , çeşitli çözücülerle titrasyonu hakkında bilgi vermiştir. Tampon Çözelti olarak, 0,05 gram sodyum asetat suda çözüp 1 litreye tamamlanmış, pH= 3,6’ ya susuz asetik asitle ayarlanmış. Bu çözeltinin 820 mL’ sine 90 Ml CH_3CN, 25ml THF, 55 mL etanol ilave edilmiştir.

Gevenkiriş A. Dinçer A. ‘ The development and validation of the HPLC method for morphine content determination in concentrated poppy straw’ adlı 2006 yılında yapılan çalışmada kolay uygulanabilir ve hassas bir şekilde konsantre edilmiş haşhaş numunelerinde, morfin ve kodein miktarının tayini için yeni bir yöntem geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Validasyonun tüm parametreleri yerine getirilmiştir. Kullanılan metodla morfin miktarı %80-%87 arasında ölçülmüştür.

Metoda , µ-Bondarak C_{18} kolon kullanılmıştır. Akış hızı dakikada 1,5 ml’dir. Mobil faz 0,005 M sodyum heptanosülfonik asit- metanol-susuz asetik asit (720:280:10)’ den oluşmaktadır. Spektrofotometrik tarama 280 nm’ de yapılmıştır. 1 analiz süresi 12 dakikadır. Morfin standartlarıyla elde edilen kolerasyon 0,99995, kodein standartlarıyla elde edilen kolerasyon 0,99991’dir.

Ünver C. “Studies in the quantative determination of the alkaloid content variation in the capsules of *papaver somniferum l.* during the vegatation period’ adlı 1980 yılında yapılan çalışmada kapsüldeki morfin, kodein, tebain, papaverin ve noskapini tayin edebilmek için kapsülü kireç etanol, asetik asit, sülfirik asit ile ekstrakte etmiştir. Kapsülün büyümesi sırasında yanlarında oluşan diğer kapsülleri ve ana kapsülün alkaloid tayini üzerine çalışmıştır. Haşhaş ekimin 144. gününde en yüksek morfin oranına ulaştığını yandaki kapsüllerin ise 132. gününde en yüksek morfin oranına ulaştığını bulmuştur. HPLC ve ince tabaka kromotografisi ile analiz yapmıştır. HPLC’ de hem izokrıtik hem gradient olarak analizi tekrarlamıştır. RP8 kolonu ve asetonitril NaH_2PO_4 kullanarak tampon hazırlamış ve yeni bir method geliştirmiştir. Tekrarlanabilirliği ve etkinliği iyi olan bu metoda sadece morfinin tayini incelenmiştir.µ-Bondabak C_{18} kolon, metanol-amonyumkarbonat çözücü sistemi kullanarak tüm alkaloidlerin tayini için yeni bir metoda geliştirmiştir.

4. MATERYAL VE METOD

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Riedel Haen etanol (%99.5) 24103

Merck metanol ekstra pure (% 99.5) 6008

Merck HCl (%37)

Merck susuz asetik asit %100 56 MW 6005

Merck NH_3 (% 25) 5432

Kireç (Afyon Alkaloidleri Fabrikası ' ndan temin edildi.)

Saf su

Alimunyum oksit 90 merck 1078 MW 101.96

4.2 Kullanılan Cihazlar Ve Malzemeler

Retsch marka ZM 200 model marka öğütücü

Millipore marka saf su cihazı

Elma marka transsonik 460 H ultrasonik banyo

Thermal marka mantolu ısıtıcı

Metler Toledo marka AG 204 model 200 gr kapasiteli hassas terazi

Agilent 1100 HPLC cihazı ,µ-Bondopak-C18 kolon (5 µ, 150 mm x 4.0 mm; Waters)

4.3 Kullanılan Alkaloid Standartlarının Temini Ve Kullanıma Hazırlanması

Afyon Alkaloid Fabrikası Kalite Kontrol Laboratuarında bulunan, USP referans standartları kullanılmıştır.1447002 kod numaralı morfin monohidrat , 1144000 kod numaralı kodein fosfat ,1474504 kod numaralı noskapin , 1496008 kod

numaralı papaverin hidroklorür standartları kullanılmıştır.Tebain standardı İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ‘nden temin edilmiştir.Bu standartlardan stok çözelti hazırlanmadan önce 100 -105 ^{o} C da etüvde vezin kaplarında kurutulmuştur.

4.4 Stok Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Hassas terazide morfin, kodein ,tebain ,noskapin, papaverin standartları nem dikkate alınarak , konsantrasyonları 1 mg / mL olacak şekilde tartıldı.Standardın daha iyi çözülebilmesi için her birine 2 mL %30 ‘lık asetik asit ilave edildi.Ultrasonik banyoda çözüldü.Standartların her biri ayrı ayrı 100 mL ‘lik balon jojeye döküldü ve saf suyla 100 mL ye tamamlandı.

4.5 Standart Çözeltilerin Hazırlanması

0.02 - 0.04 - 0.06 - 0.08- 0.1 mg \ mL konsantrasyonlarında morfin ,kodein, tebain , noskapin , papaverin standartları 1mg \ mL hazırlanan stok çözeltilerinden seyrelterek hazırlanmıştır.0.02 mg\ mL için 1 mg \mL stok standartlardan 2mL alınıp, 0,04 mg \ mL için 4 mL alınıp, 0,06 mg\ mL için 6mL alınıp ,0.08 mg \mL için 8 mL alınıp, 0,1mg\ mL standartlar için 10 mL alınıp, 100 mL ye ayrı ayrı saf suyla seyreltilmiştir.

4.6 Haşhaş Kapsülünün Kullanıma Hazırlanması

Afyon Alkaloid Fabrikası’ ndan temin edilen kapsül numuneleri önce kırılarak daha küçük parçalara ayrılmıştır. Daha sonraRetsch ZM 200 öğütücüde öğütülerek 0.5 mm delikli elekten öğütülerek toz haline getirilmiştir.

4.7 HPLC Analizi Çalışmaları

4.7.1 İzokritik çalışma için HPLC şartları

Numunelerin analizinde 2 farklı metod kullanılmıştır.Birinci metod morfin ve kodeinin analizinde ,ikinci metod tebain, papaverin,noskapin analizinde kullanılmıştır Her iki analizde Agilent HPLC 1100 cihazında yapılmıştır.

Metod 1:

Kolon: µ-Bondapak –C18 reversed phase kolon (5µ ,150 mm × 4.0 mm; Waters)

Mobil Faz: 4.1 gram sodyum asetat tartılır. Suda çözülerek 1 litreye tamamlanır. pH 3.6 ya susuz asetik asit kullanarak ayarlanır. Üzerine 75 mL asetonitril,15 mL etanol ve 15 mL THF ilave edilir.0.45 µm millipore süzgeçten süzüldükten sonra ultrasonik banyoda degaze edilir.

Mobil faz akış hızı: 1 mL / dakika

Pompa Basıncı: 400 bar

Dalga Boyu: 280 nm

Analiz süresi: 2.5 dakika

Dedektör: UV dedektör

Metod 2:

Kolon: µ-Bondapak –C18 reversed phase kolon (5µ ,150 mm × 4.0 mm ; Waters)

Mobil Faz: 775 mL saf su , 5 mL TFA , 220 mL asetonitril

Mobil faz akış hızı: 1 mL/ dakika

Pompa Basıncı:400 bar

Dalga Boyu:288 nm

Analiz süresi: 10 dakika

Dedektör: UV dedektör

HPLC ile analizde kullanılan kalibrasyon tablosu Tablo 4.1 de görülmektedir.

Tablo 4.1 :Tayinde kullanılan kalibrasyon tablosu

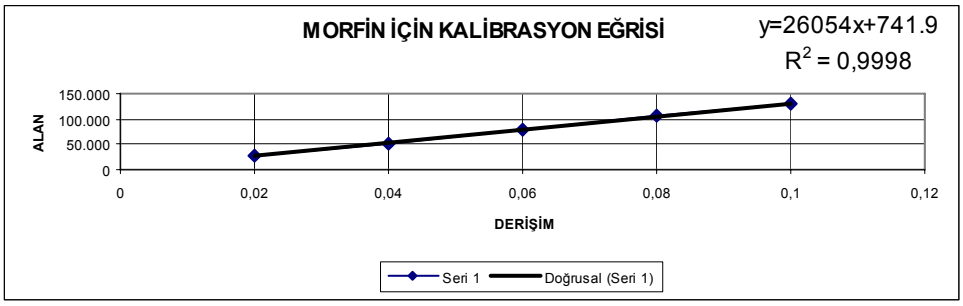
1.metod için:

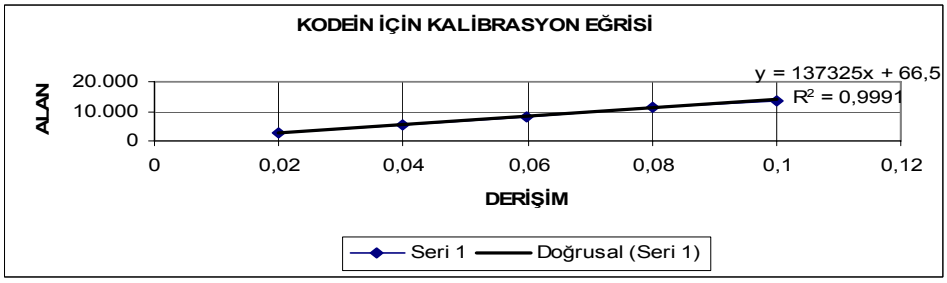
RT	ADI	KONSANTRASYON	ALAN
1.311	Morfin	0.02	26.480
		0.04	52.608
		0.06	79.572
		0.08	105.613
		0.1	130.248
1.872	Kodein	0.02	2.750
		0.04	5.540
		0.06	8.374
		0.08	11.227
		0.1	13.639

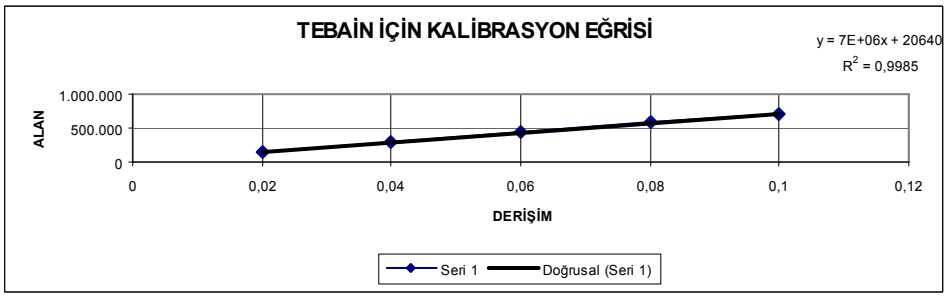
2.metod için:

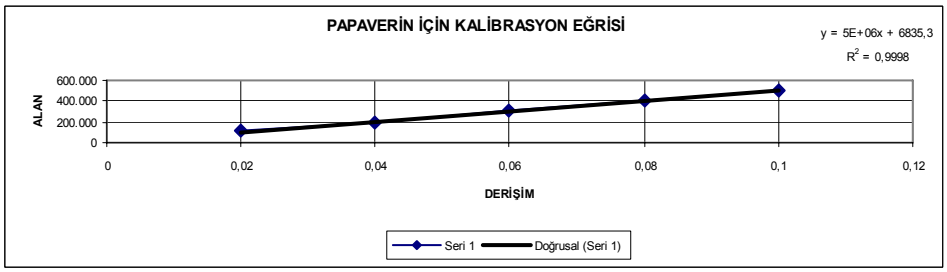
RT	ADI	KONSANTRASYON	ALAN
4.955	Tebain	0.02	154.447
		0.04	294.377
		0.06	443.038
		0.08	582.897
		0.1	701.059
7.195	Papaverin	0.02	106.660
		0.04	203.056
		0.06	308.527
		0.08	403.701
		0.1	503.390
7.737	Noskapin	0.02	36.315
		0.04	68.733
		0.06	103.326
		0.08	135.534

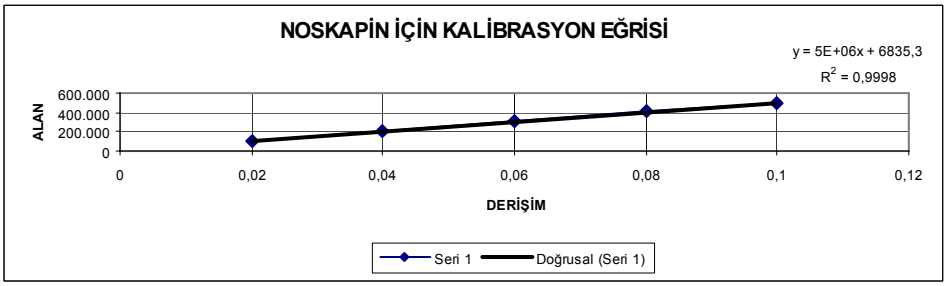
Tablo 4.2 :Her iki metoddaki standartların kalibrasyon grafikleri :









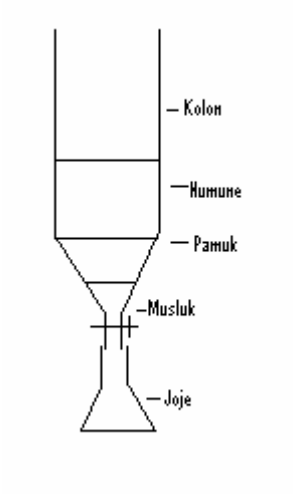


Her iki metodda da tüm standartlar için R^2 değerleri 1 e yakındır

4.8 Katı Sıvı Ekstraksiyonu

4.8.1 Kapsül numunesinin ekstraksiyonu

Öncelikle kolonlar hazırlanır. Cam kolonlara konik kısmı kapatacak kadar pamuk konulur.Cam krozede yaklaşık 500 miligram tartılan kapsül numunesi üzerine 2 gr alimunyum oksit ve 10 mL su ilave edilir. 3 saat beklendikten sonra kolondan geçirilir.(Şekil 4.1)Suyla 100 ml ye tamamlanır. Bu numune kapsülün içerdiği morfin ve kodein miktarını belirlemek için kullanılmıştır.Kolonda kalan son numune damlasında ince tabaka kromotografisi yapılmıştır ve alkaloid içeriğinin olmadığı tesbit edilmiştir.Ardından 2 gram tartılan kapsül numunesine 0.1 N lik HCL den 10 mL ilave edilir.24 saat ağzı kapatılarak bekletilir.Aynı şekilde hazırlanan kolondan geçirilerek su ile tamamlanır.Bu numune de kapsülun içerdiği tebain ,noskapin ,papaverin miktarının tayin edilmesinde kullanılır.Ayni şekilde kolonda kalan son numune damlasında ince tabaka kromotografisi yapılmış ve alkaloid içeriğinin olmadığı tesbit edilmiştir.Tayin sınırı 0.01 mg / ml dir.(Kolonun yüksekliği :10 cm)



Şekil 4.1: Kolon düzeneği

4.8.2 Kapsül numunesinin su , etanol ,metanol ,asetik asit, amonyum hidroksit ile katı –sıvı ekstraksiyonu

2 gram haşhaş kapsülü numunesi tartılır.25 mL saf çözücü ilave edilir. Hazırlanan 12 numuneden 1 saat ,2 saat,3 saat ,4 saat, 12 saat ve 24 saat sonra

2 şer tanesi süzülür. Her bir ekstrakt 100 mL ye çözücüsüyle seyreltilir.HPLC analizi için numune alınır.Aynı analiz etanol , metanol ,asetik asitin % 10, 25, 50, 75 lik çözeltileriylede tekrarlanmıştır. Amonyum hidroksitin %10luk çözeltisi kullanılmıştır. Derişik HCl ile bu analiz yapılamamıştır.Haşhaş kapsülü numuneleri yanmıştır.Sonuç alınamamıştır.Yalnız % 10 luk HCL ile analiz yapılmıştır

4.8.3. Kapsül numunesinin kireç ile katı –sıvı ekstraksiyonu

2 gram haşhaş kapsülü numunesi tartılır. Üzerine 2 gram kireç dökülür ;ve 25 mL su ilave edilir. Ekstrakt 100 ml ye seyreltilir Hazırlanan 12 numuneden 1 saat , 2 saat ,3 saat , 4 saat, 12 saat ve 24 saat sonra 2 şer tanesi süzülür.HPLC analizi icin numune alınır.

4.8.4 Kapsül numunesinin asetik asit ve metanol karışımları ile katı –sıvı ekstraksiyonu

2 gram haşhaş kapsülü numunesi tartılır.25 mL çözücü ilave edilir. Ekstrakt 100 ml ye seyreltilir Hazırlanan 12 numuneden 1 saat , 2 saat , 3 saat , 4 saat , 12 saat ve 24 saat sonra 2 şer tanesi süzülür.HPLC analizi icin numune alınır.Aynı işlem hazırlanan %25 asetik asit ve %75 metanol (K1) , %50 asetik asit ve %50 metanol (K2) ; %75 asetik asit ve. %25 metanol (K3) ; %10 asetik asit ve %90 metanol (K4) , %10 metanol ve % 90 asetik asit (K5) çözeltileriyle de yapılmıştır.

4.9 Soxhlet Düzeneğiyle Ekstraksiyon çalışmaları

4.9.1 Etanol ve metanolle ekstraksiyon

2 gram haşhaş kapsülü numunesi süzgeç kağıdı ile yapılan kartuşun içine konulur soxhlet düzeneğinde gövde kısmına yerleştirilir. Balon joje kısmına 50 mL etanol konulur, kaynama gözlendikten sonra jojedeki etanolden 1. saat, 2. saat, 3. saat ve 4. saat numuneleri alınır. Bu numune HPLC analizine direk verilir.Aynı analiz metanolle tekrarlanır.Etanol ve metanol için saatte 4 sifon yapılmıştır , 4 saat boyunca 15 sifon yapılmıştır.

5. DENEYSEL BÖLÜM

Kullandığımız haşhaş kapsülünün analiz sonuçları ise ; morfin ;% 0.62 , kodein ; %0.055 tebain ;%0.038 , papaverin ;%0.029 , noskapin ;% 0.023 dür.

Numuneler ikişer parelel çalışılmıştır ve ortalaması alınmıştır.

Tablo 5.1 :Morfin icin tayin sonuçları (%)

Saat	**% 10 metanol**	**%25metanol**	**%50 metanol**	**%75 metanol**	**%99,5 Metanol**
1	0.35	0.39	0.4	0.49	0.48
2	0.38	0.41	0.50	0.50	0.49
3	0.42	0.43	0.51	0.52	0.55
4	0.42	0.44	0.53	0.55	0.57
12	0.43	0.45	0.54	0.57	0.59
24	0.46	0.47	0.55	0.58	0.59
Saat	**%10 etanol**	**%25etanol**	**%50 etanol**	**% 75 etanol**	**%99,5Etanol**
1	0.42	0.45	0.40	0.42	0.39
2	0.46	0.46	0.42	0.46	0.46
3	0.46	0.47	0.46	0.48	0.46
4	0.48	0.47	0.46	0.48	0.52
12	0.48	0.48	0.48	0.49	0.54
24	0.49	0.53	0.54	0.54	0.58
Saat	**%10 asetik asit**	**%25 asetik asit**	**%50asetik asit**	**%75 asetik asit**	**%100 asetik asit**
1	0.46	0.48	0.47	0.29	0.14
2	0.52	0.53	0.49	0.34	0.17
3	0.54	0.54	0.51	0.42	0.21
4	0.55	0.56	0.52	0.51	0.24
12	0.56	0.57	0.54	0.55	0.27
24	0.56	0.58	0.54	0.55	0.39
Saat	**K1**	**K2**	**K3**	**K4**	**K5**
1	0.39	0.34	0.32	0.4	0.24
2	0.41	0.35	0.36	0.46	0.29
3	0.43	0.38	0.37	0.48	0.33
4	0.51	0.44	0.48	0.48	0.35
12	0.56	0.51	0.53	0.52	0.46
24	0.58	0.53	0.54	0.56	0.49
Saat	**Su**	**% 10 HCL**	**%10 NH_3**	**%25 NH_3**	**$Ca(OH)_2$**
1	0.24	0.46	0.18	0.11	0.23
2	0.34	0.49	0.10	0.11	0.29
3	0.34	0.52	0.21	0.12	0.36
4	0.38	0.54	0.24	0.13	0.37
12	0.42	0.56	0.32	0.16	0.38
24	0.42	0.58	0.33	0.19	0.39

Tablo 5.2 :Kodein icin tayin sonuçları(%)

Saat	%10 metanol	%25metanol	%50 metanol	%75 metanol	%99,5Metanol
1	0.019	0.015	0.021	0.028	0.047
2	0.021	0.019	0.023	0.045	0.048
3	0.022	0.021	0.024	0.046	0.049
4	0.023	0.025	0.028	0.048	0.051
12	0.024	0.026	0.039	0.049	0.052
24	0.025	0.027	0.042	0.049	0.052
Saat	%10 etanol	%25etanol	%50 etanol	% 75 etanol	%99Etanol
1	0.010	0.011	0.019	0.026	0.039
2	0.014	0.018	0.024	0.036	0.046
3	0.015	0.019	0.025	0.039	0.046
4	0.017	0.021	0.039	0.041	0.052
12	0.019	0.024	0.041	0.043	0.052
24	0.022	0.025	0.044	0.049	0.052
Saat	%10asetik asit	%25 asetik asit	%50 asetik asit	%75 asetik asit	%100 Asetikasit
1	0.021	0.026	0.031	0.034	0.031
2	0.023	0.027	0.036	0.038	0.038
3	0.025	0.027	0.040	0.044	0.041
4	0.026	0.031	0.045	0.048	0.047
12	0.026	0.031	0.047	0.049	0.052
24	0.030	0.038	0.050	0.051	0.053
Saat	K1	K2	K3	K4	K5
1	0.024	0.034	0.032	0.040	0.024
2	0.031	0.035	0.036	0.046	0.029
3	0.034	0.044	0.037	0.048	0.029
4	0.047	0.050	0.048	0.048	0.030
12	0.051	0.052	0.052	0.052	0.048
24	0.052	0.053	0.052	0.053	0.049
Saat	Su	% 10 HCL	%10 NH_3		
1	0.012	0.011	0.011		
2	0.014	0.011	0.011		
3	0.016	0.011	0.012		
4	0.016	0.013	0.012		
12	0.017	0.028	0.014		
24	0.020	0.046	0.016		

Tablo 5.3 : Tebain icin tayin sonuçları(%)

Saat Saat	%10metanol	%25metanol	%50metanol	%75metanol	%99,5Metanol
1	0,007	0.015	0.022	0.024	0.018
2	0,007	0.018	0.022	0.025	0.024
3	0,011	0.018	0.024	0.025	0.024
4	0,011	0.021	0.026	0.026	0.028
12	0,012	0.021	0.026	0.028	0.033
24	0,016	0.022	0.026	0.029	0.033
Saat	%10 etanol	%25etanol	%50 etanol	% 75 etanol	%99,5Etanol
1	0,008	0,013	0.020	0,021	0.022
2	0,008	0,013	0.020	0,022	0.022
3	0,009	0,016	0.020	0,022	0.026
4	0,013	0,017	0.023	0,023	0.026
12	0,013	0,017	0.024	0,023	0.029
24	0,018	0,021	0.025	0,028	0.034
Saat	%10 asetik asit	%25 asetik asit	%50 asetik asit	%75 asetik asit	%100 Asetik asit
1	0.009	0.012	0.018	0.022	0.028
2	0.009	0.018	0.018	0.022	0.031
3	0.010	0.018	0.024	0.025	0.032
4	0,012	0.018	0.026	0.025	0.032
12	0,014	0.024	0.032	0.026	0.035
24	0,014	0.025	0.032	0.026	0.036
Saat	K1	K2	K3	K4	K5
1	0.021	0.026	0.025	0.025	0.025
2	0.022	0.028	0.029	0.027	0.031
3	0.022	0.028	0.034	0.027	0.033
4	0.026	0.033	0.035	0.034	0.033
12	0.031	0.034	0.034	0.036	0.034
24	0.031	0.034	0.035	0.034	0.036
Saat	Su	% 10 HCL	%10 NH_3	%25 NH_3	$Ca(OH)_2$
1	0.0020	0.0034	0.0031	0.0024	0.0013
2	0.0028	0.0034	0.0023	0.0025	0.0015
3	0.0029	0.0035	0.0036	0.0025	0.0015
4	0.0037	0.0036	0.0037	0.0028	0.0015
12	0.0045	0.0046	0.0057	0.0028	0.0016
24	0.0054	0.0057	0.0059	0.0034	0.0017

Tablo 5.4 : Papaverin icin tayin sonuçları(%)

Saat	% 10 metanol	%25metanol	%50metanol	%75 metanol	%99,5 Metanol
1	0.011	0.013	0.012	0.014	0.015
2	0.011	0.013	0.014	0.017	0.016
3	0.011	0.014	0.017	0.017	0.016
4	0.011	0.014	0.017	0.018	0.016
12	0.011	0.015	0.018	0.018	0.018
24	0.011	0.016	0.018	0.019	0.022
Saat	**%10 etanol**	**%25etanol**	**%50 etanol**	**% 75 etanol**	**%99,5 Etanol**
1	0.011	0.012	0.012	0.015	0.019
2	0.011	0.01	0.013	0.015	0.020
3	0.011	0.013	0.016	0.016	0.023
4	0.011	0.014	0.016	0.017	0.024
12	0.011	0.016	0.017	0.017	0.026
24	0.012	0.016	0.017	0.018	0.026
Saat	**%10 asetik asit**	**%25 asetik asit**	**%50 asetik asit**	**%75 asetik asit**	**%100 asetik asit**
1	0.011	0.015	0.015	0.016	0.016
2	0.011	0.017	0.017	0.016	0.016
3	0.014	0.017	0.017	0.017	0.017
4	0.014	0.018	0.017	0.017	0.018
12	0.015	0.018	0.018	0.018	0.019
24	0.026	0.018	0.019	0.020	0.021
Saat	**K1**	**K2**	**K3**	**K4**	**K5**
1	0.016	0.015	0.015	0.018	0.021
2	0.016	0.016	0.015	0.020	0.021
3	0.017	0.017	0.018	0.020	0.023
4	0.018	0.018	0.021	0.021	0.026
12	0.019	0.019	0.022	0.021	0.026
24	0.021	0.021	0.022	0.024	0.026
Saat	**Su**	**% 10 HCL**	**%10 NH_3**	**%25 NH_3**	**$Ca(OH)_2$**
1	0.0011	0.014	0.0012	0.0011	0.0080
2	0.0014	0.017	0.0013	0.0012	0.0081
3	0.0015	0.017	0.0014	0.0012	0.0083
4	0.0015	0.017	0.0015	0.0013	0.0084
12	0.0015	0.018	0.0016	0.0013	0.0084
24	0.0016	0.019	0.0016	0.0014	0.0088

Tablo 5.5: Noskapin için tayin sonuçları (%)

Saat	% 10 metanol	%25metanol	%50 metanol	%75metanol	%99,5 Metanol
1	0.0007	0.011	0.013	0.014	0.015
2	0.0008	0.011	0.013	0.014	0.015
3	0.0020	0.012	0.014	0.015	0.016
4	0.0040	0.012	0.014	0.017	0.018
12	0.0040	0.013	0.018	0.017	0.018
24	0.0080	0.014	0.019	0.019	0.021
Saat	**%10 etanol**	**%25etanol**	**%50 etanol**	**% 75 etanol**	**%99,5 Etanol**
1	0.001	0.012	0.013	0.013	0.012
2	0.002	0.012	0.014	0.014	0.016
3	0.004	0.013	0.015	0.015	0.016
4	0.006	0.014	0.016	0.015	0.016
12	0.008	0.014	0.016	0.016	0.019
24	0.010	0.015	0.017	0.019	0.020
Saat	**%10 asetik asit**	**%25 asetik asit**	**%50 asetik asit**	**%75 asetik asit**	**%100Asetik asit**
1	0.0009	0.009	0.010	0.011	0.012
2	0.001	0.009	0.010	0.011	0.014
3	0.001	0.011	0.011	0.012	0.015
4	0.003	0.011	0.012	0.013	0.016
12	0.004	0.013	0.014	0.014	0.019
24	0.008	0.014	0.015	0.016	0.020
Saat	**K1**	**K2**	**K3**	**K4**	**K5**
1	0.004	0.005	0.004	0.003	0.006
2	0.007	0.006	0.006	0.004	0.007
3	0.008	0.007	0.006	0.005	0.007
4	0.008	0.008	0.007	0.006	0.008
12	0.009	0.008	0.008	0.007	0.009
24	0.013	0.014	0.013	0.013	0.014
Saat	**Su**	**% 10 HCL**	**%10 NH_3**	**%25 NH_3**	**$Ca(OH)_2$**
1	0.001	0.014	0.003	0.003	0.001
2	0.002	0.017	0.004	0.003	0.001
3	0.005	0.017	0.006	0.006	0.003
4	0.007	0.017	0.007	0.008	0.006
12	0.007	0.018	0.007	0.011	0.008
24	0.008	0.018	0.013	0.012	0.012

Tablo 5.6 : Soxhlet düzeneğiyle yapılan analiz sonuçları
Morfin için tayin sonuçları:

Saat	Metanol%99,5	Etanol%99,5
1	0.41	0.46
2	0.51	0.50
3	0.51	0.58
4	0.58	0.58

Kodein için tayin sonuçları

Saat	Metanol%99,5	Etanol%99,5
1	0.044	0.045
2	0.046	0.048
3	0.046	0.049
4	0.053	0,052

Tebain için tayin sonuçları

Saat	Metanol%99,5	Etanol%99,5
1	0.016	0.023
2	0.019	0.023
3	0.021	0.023
4	0.021	0.025

Papaverin için tayin sonuçları

Saat	Metanol%99,5	Etanol%99,5
1	0.024	0.022
2	0.024	0.023
3	0.028	0.024
4	0.031	0.034

Noskapin için tayin sonuçları

Saat	Metanol%99,5	Etanol%99,5
1	0.014	0.012
2	0.016	0.014
3	0.017	0.016
4	0.018	0.016

Tablo 5.7 : Morfin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

(%0.062 temel alınmıştır.)

Çözücü adı	Morfin yüzdesi (24 sa)	% Geri kazanım
Metanol%99,5	0.59	95.16
Etanol%99,5	0.58	93.54
%25 Asetik asit	0.58	93.54
Metanol+asetik asit (K1)	0.58	93.54
%10 HCl	0.58	93.54
Su	0.42	67.74
$Ca(OH)_2$	0.39	62.90
%10 NH_3	0.33	53.22
Soxhlet metanol ve etanol	0.58	93,54

Tablo5.8: Kodein için çözücülerin karşılaştırılması(%)

(%0.055 temel alınmıştır.)

Çözücü adı	Morfin yüzdesi (24 sa)	% Geri kazanım
Metanol%99,5	0.052	94,54
Etanol%99,5	0.052	94,54
Asetik asit %100	0.053	96,36
Metanol+asetik asit (K2)	0.053	96,36
%10 HCl	0.046	83,63
Su	0.020	36,36
%10 NH_3	0.016	29,09
Soxhlet metanol	0.053	96,36
Soxhlet etanol	0.052	94,54

Tablo 5.9: Tebain icin çözücülerin karşılaştırılması (%)

(%0.038 temel alınmıştır.)

Çözücü adı	Morfin yüzdesi (24 sa)	% Geri kazanım
Metanol+asetik asit (K5)	0.036	94,73
Etanol%99,5	0.034	89,47
Metanol%99,5	0.033	86,84
Asetik asit %100	0.036	94,73
%10 NH_3	0.0059	15,52
%10 HCl	0.0057	15,00
Su	0.0054	14,21
$Ca(OH)_2$	0.0017	4,47
Soxhlet metanol	0.031	81,57
Soxhlet etanol	0,034	89,47

Tablo 5.10 : Papaverin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

(%0.029 temel alınmıştır.)

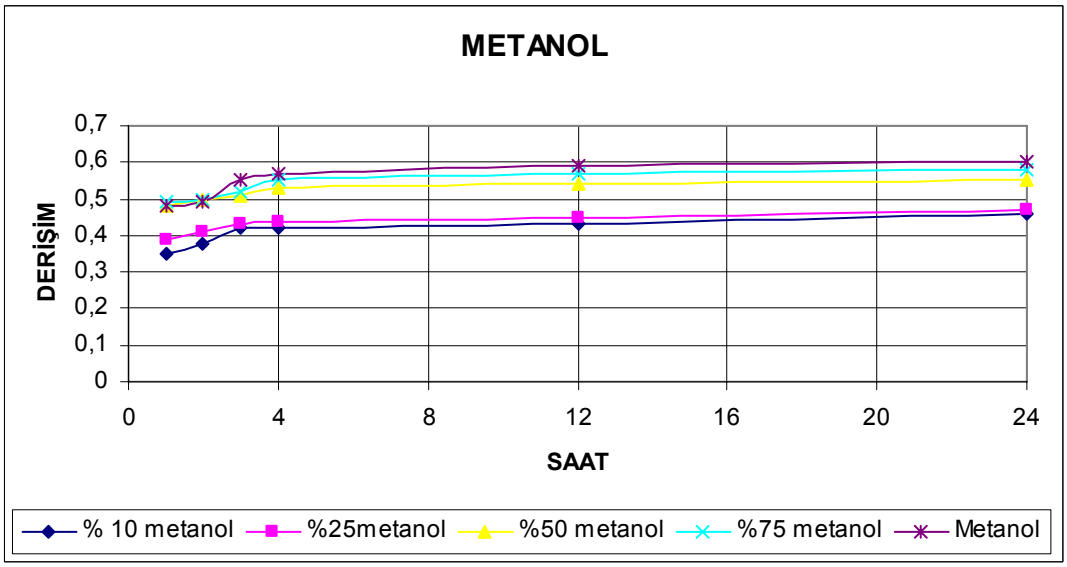
Çözücü adı	Morfin yüzdesi (24 sa)	% Geri kazanım
Etanol %99,5	0.026	89,65
M Metanol+asetik asit (K5)	0.026	89,65
Metanol %99,5	0.022	75,86
Asetik asit %100	0.021	72,41
%10 HCl	0.019	65,52
$Ca(OH)_2$	0.0088	30,34
Su	0.0016	5,51
%10 NH_3	0.0016	5,51
Soxhlet metanol	0.021	72,41
Soxhlet Etanol	0.025	86,20

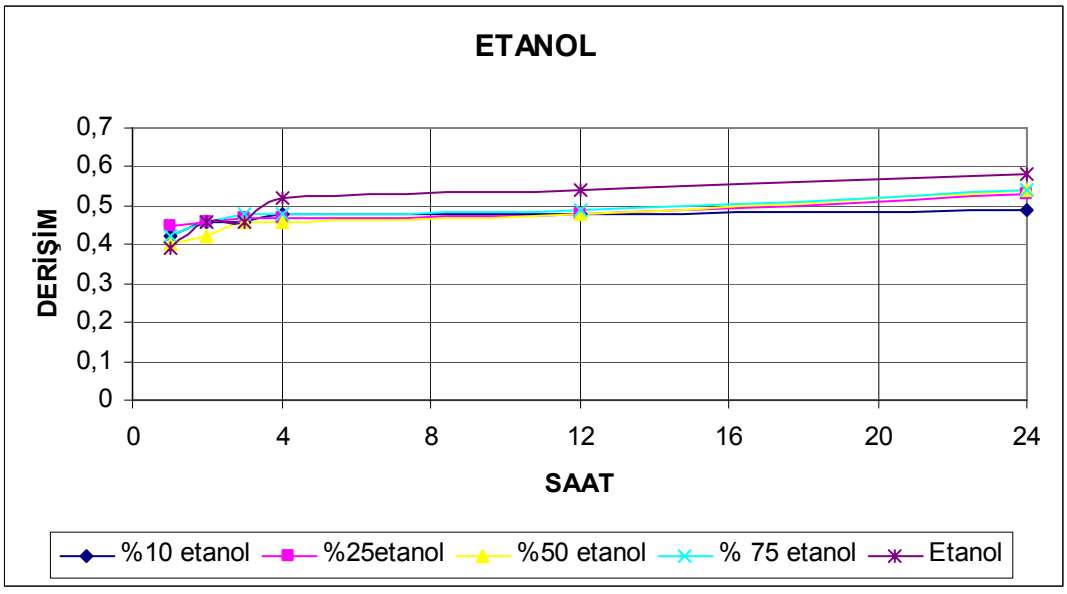
Tablo 5.11 : Noskapin için çözücülerin karşılaştırılması (%)

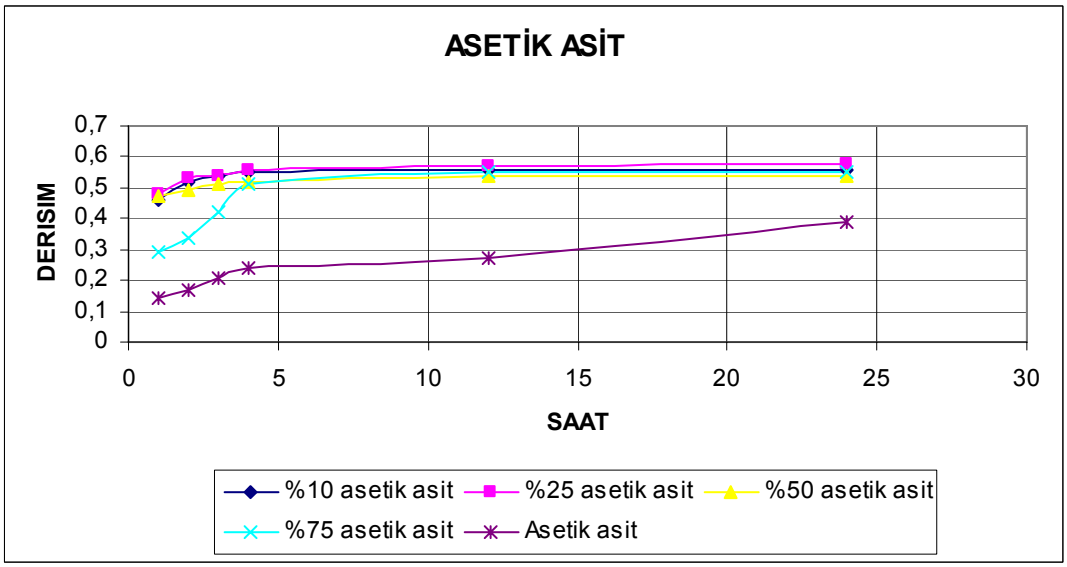
(% 0.023 temel alınmıştır.)

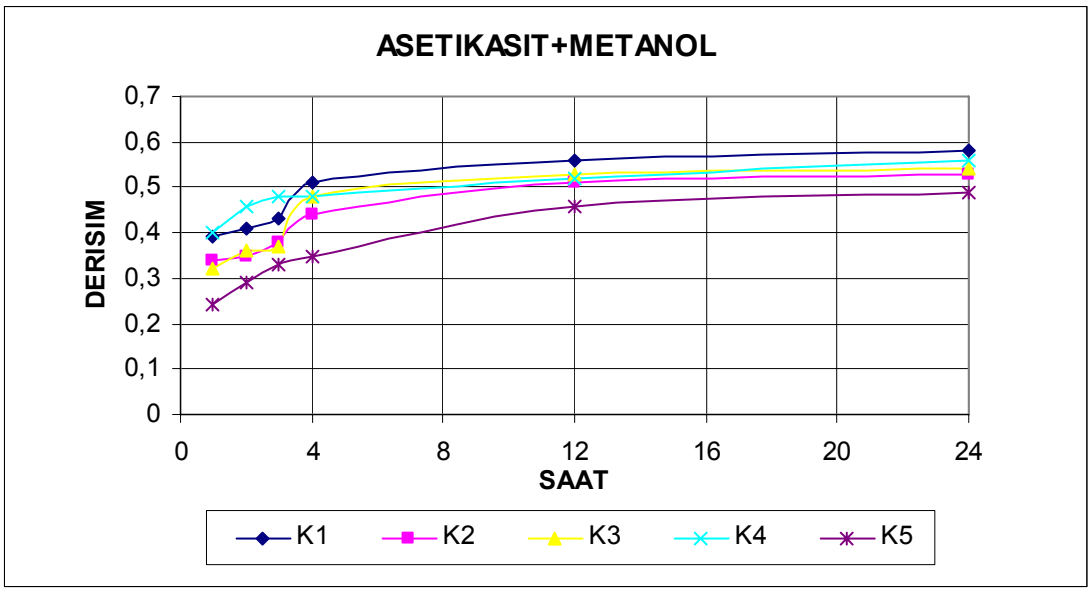
Çözücü adı	Morfin yüzdesi (24 sa)	% Geri kazanım
Metanol %99,5	0.021	91,30
Etanol %99,5	0.020	86,95
Asetik asit %100	0.020	86,95
%10 HCl	0.018	78,26
Metanol+asetik asit (K5 ve K2)	0.014	60,86
%10 NH_3	0.013	56,52
$Ca(OH)_2$	0.012	52,17
Su	0.008	34,78
Soxhlet metanol	0.018	78,26
Soxhlet Etanol	0.016	69,56

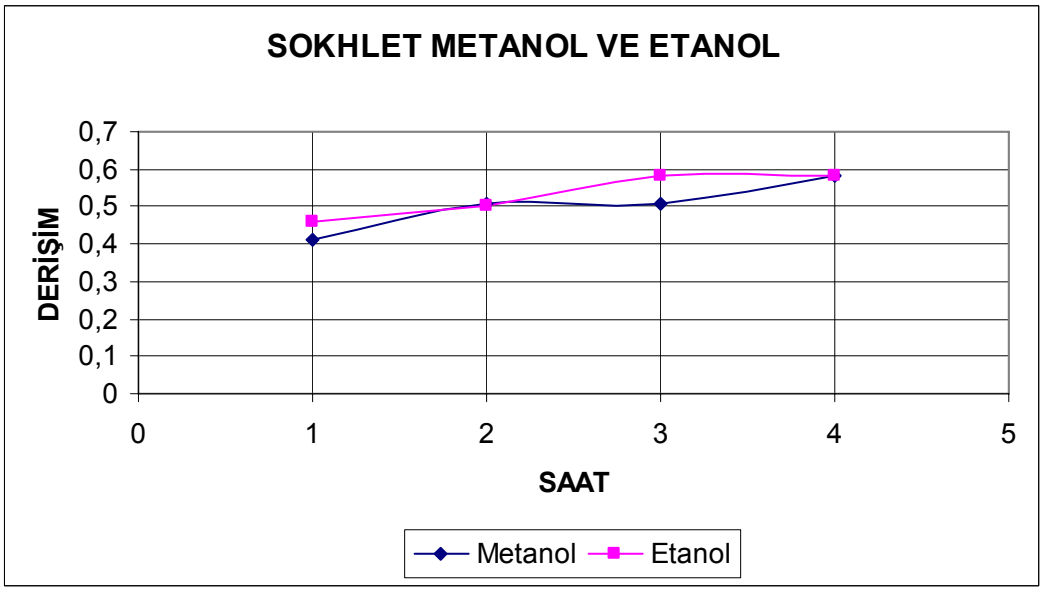
Şekil 5.1 : Morfin için tayin sonuçları

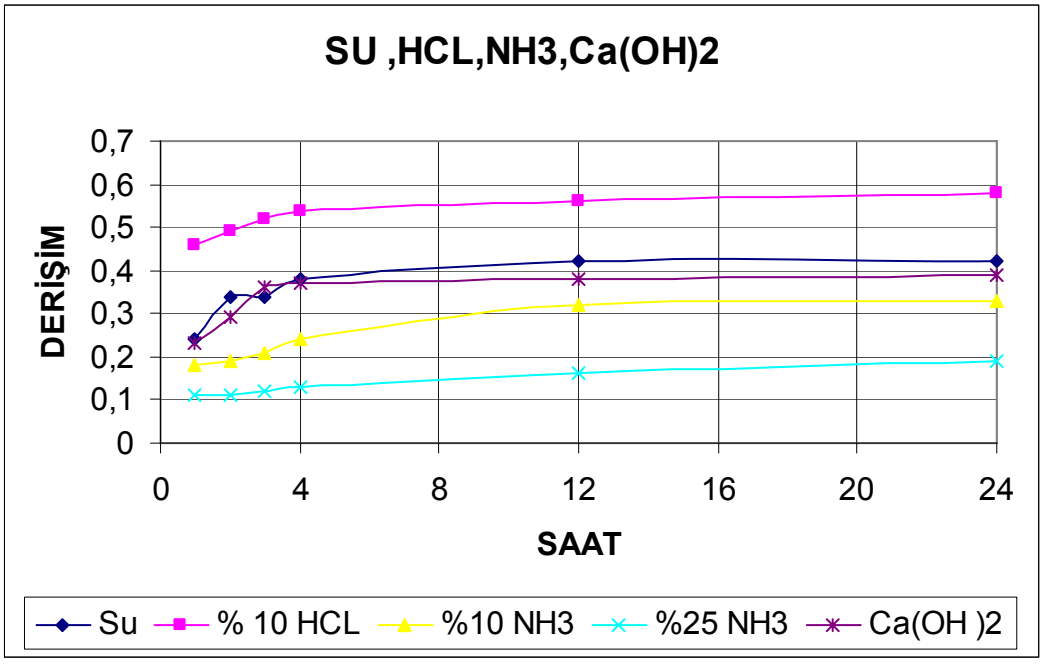




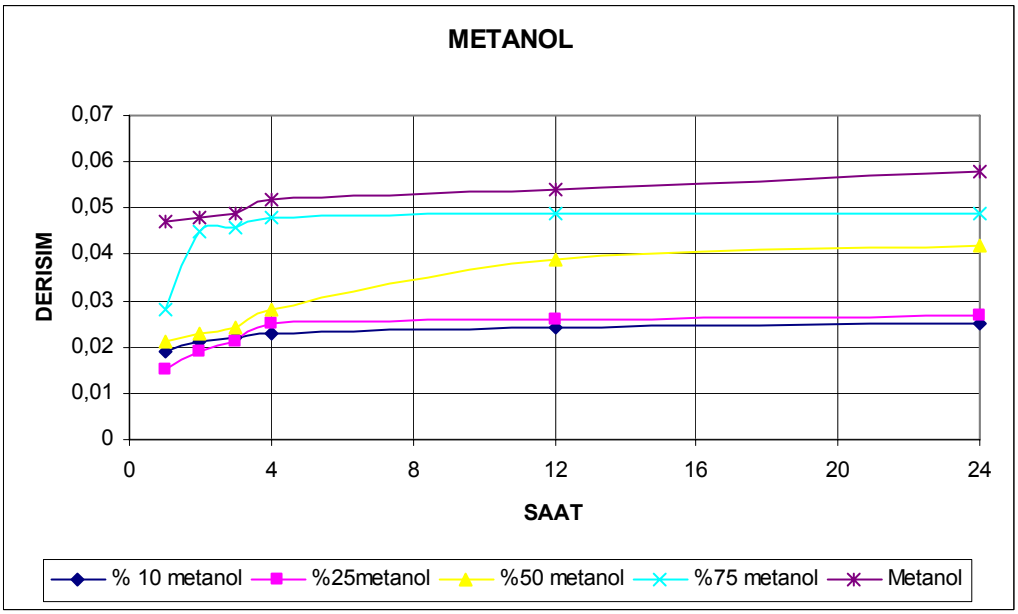

ASETİK ASİT
DERISIM
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
5
10
15
20
25
30
SAAT
%10 asetik asit
%25 asetik asit
%50 asetik asit
%75 asetik asit
Asetik asit

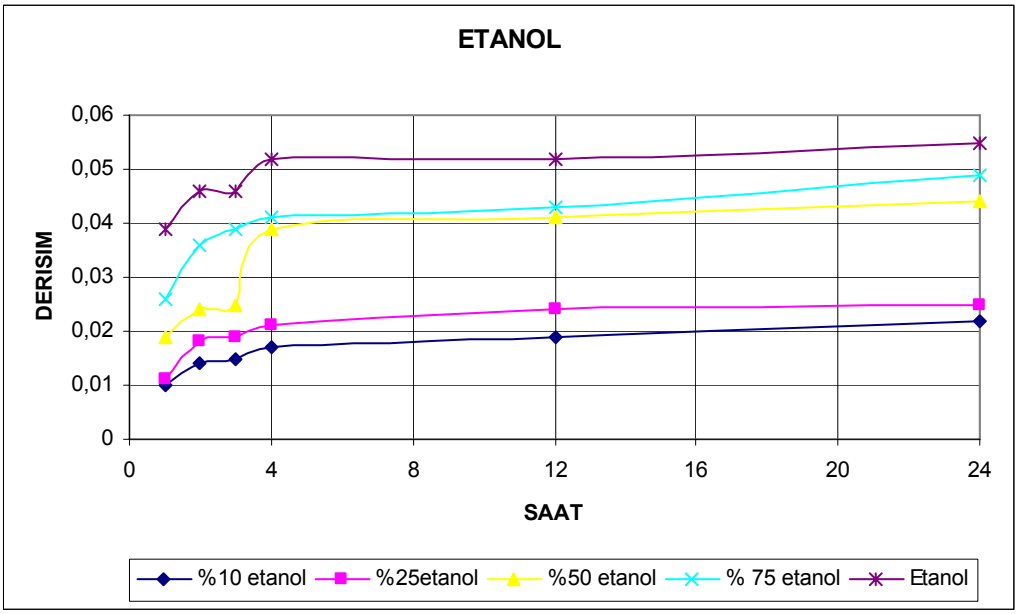

ASETIKASIT+METANOL
DERISIM
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
K1
K2
K3
K4
K5

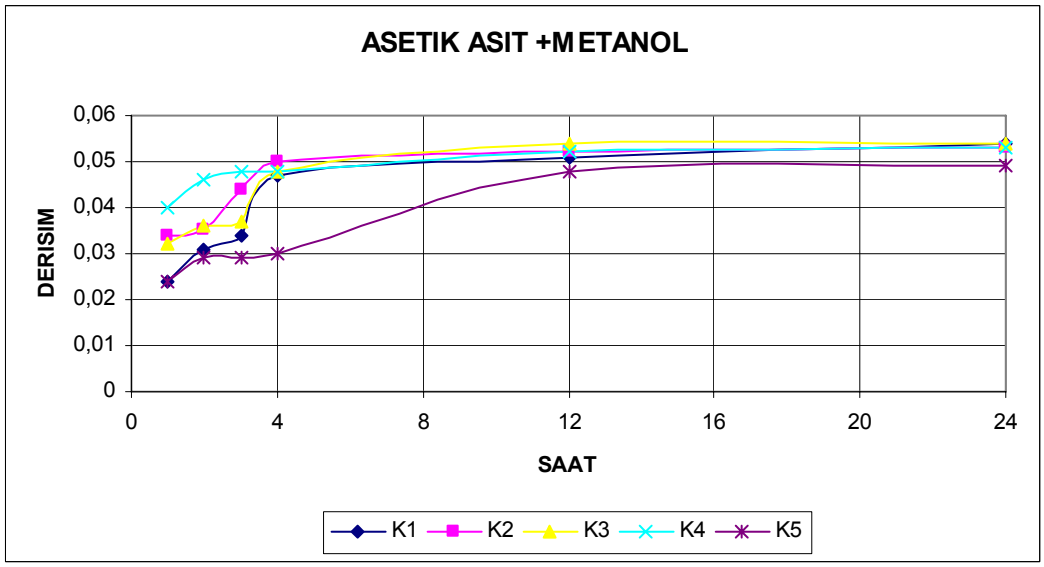

SOKHLET METANOL VE ETANOL
DERİŞİM
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
1
2
3
4
5
SAAT
Metanol
Etanol

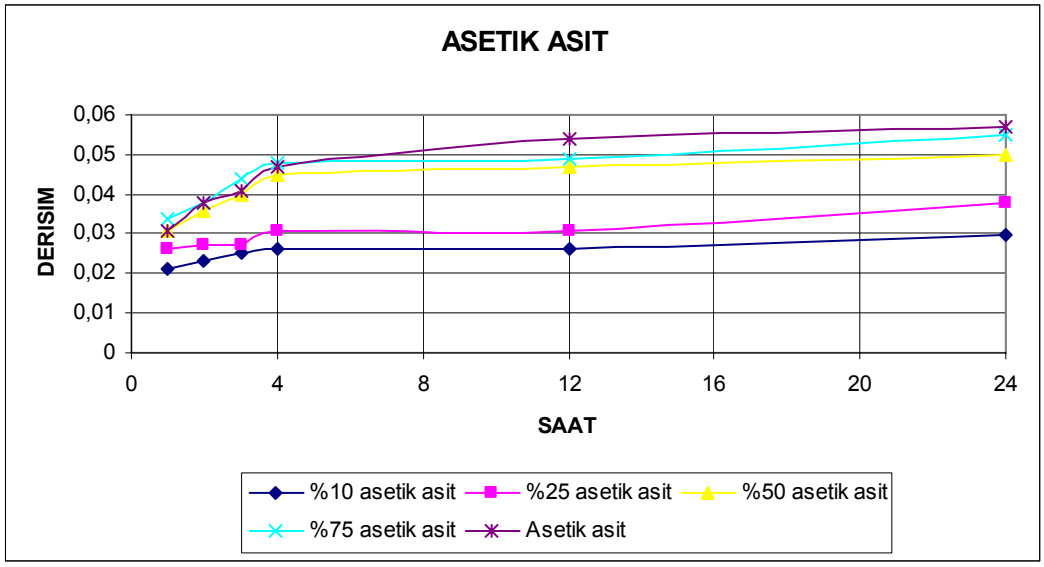

SU ,HCL,NH3,Ca(OH)2
DERİŞİM
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Su
% 10 HCL
%10 NH3
%25 NH3
Ca(OH)2

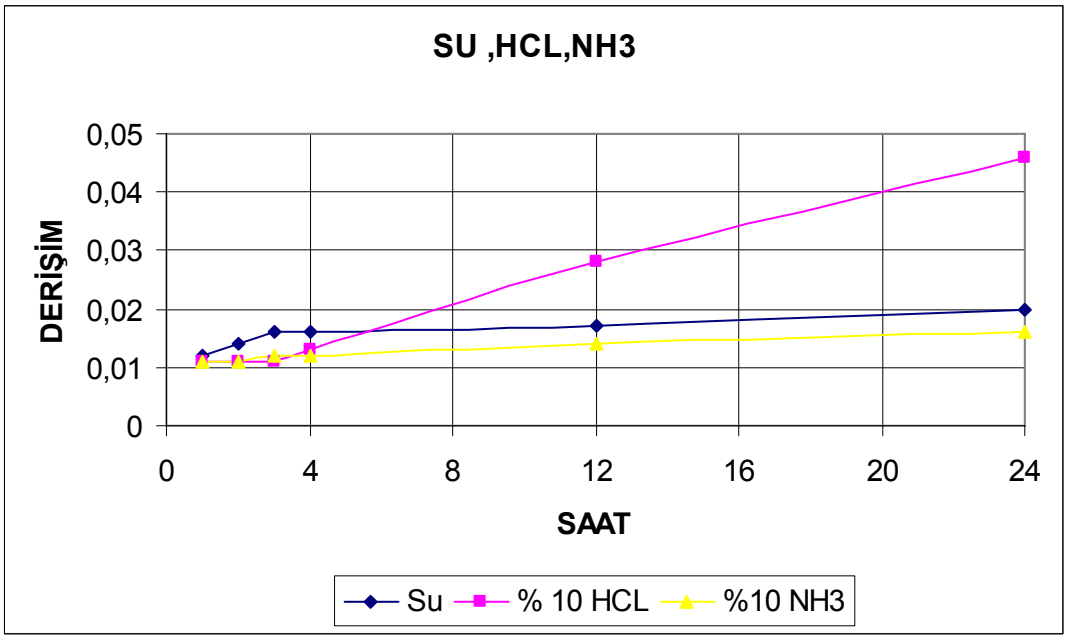
Şekil 5.2 : Kodein için tayin sonuçları

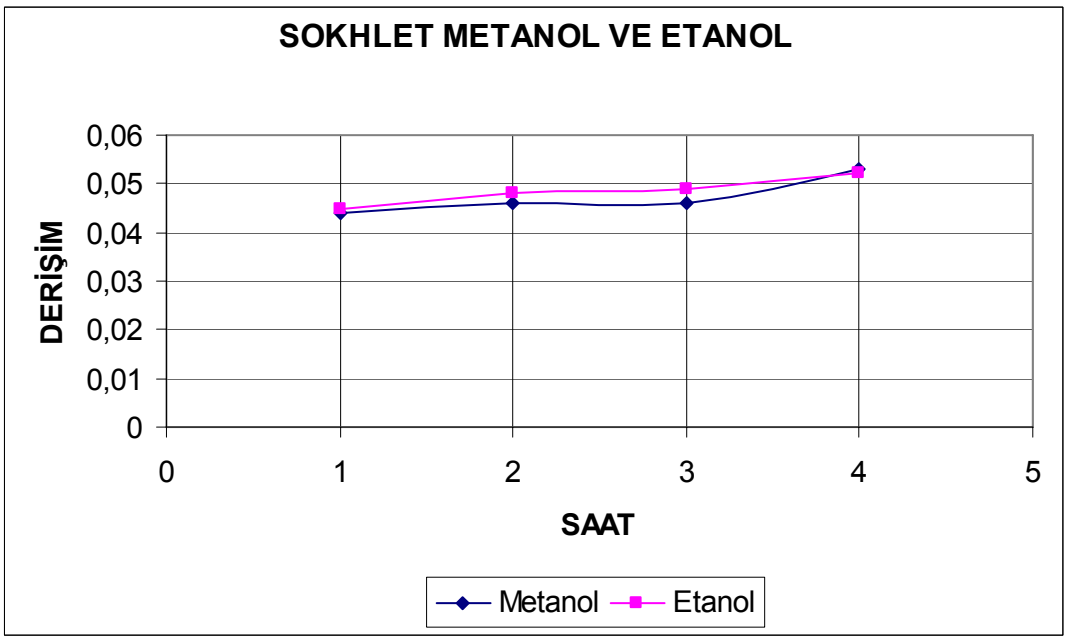




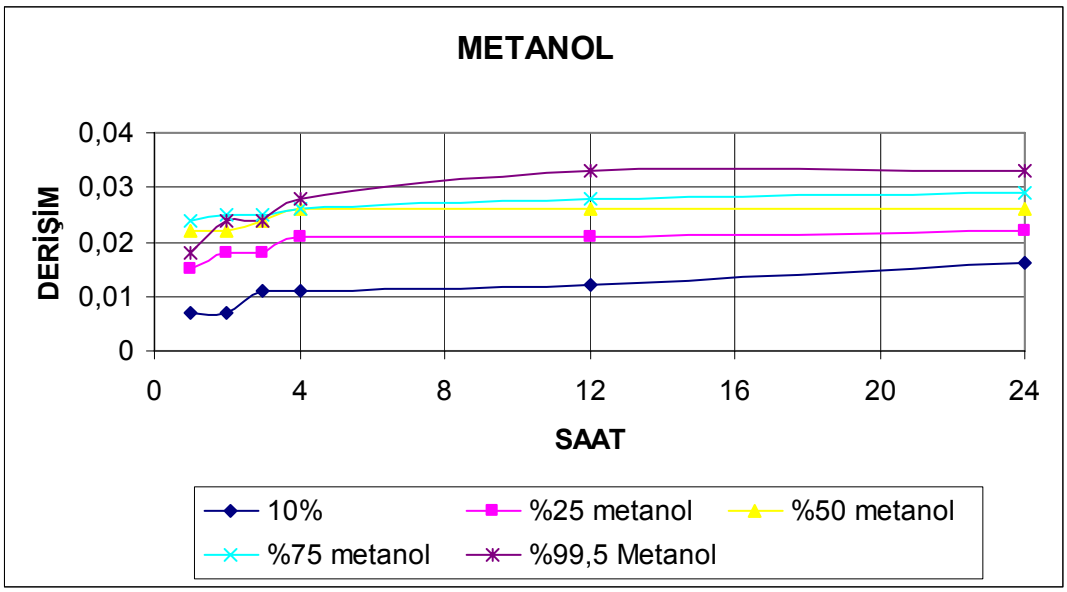

ASETIK ASIT +METANOL
DERISIM
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
K1
K2
K3
K4
K5

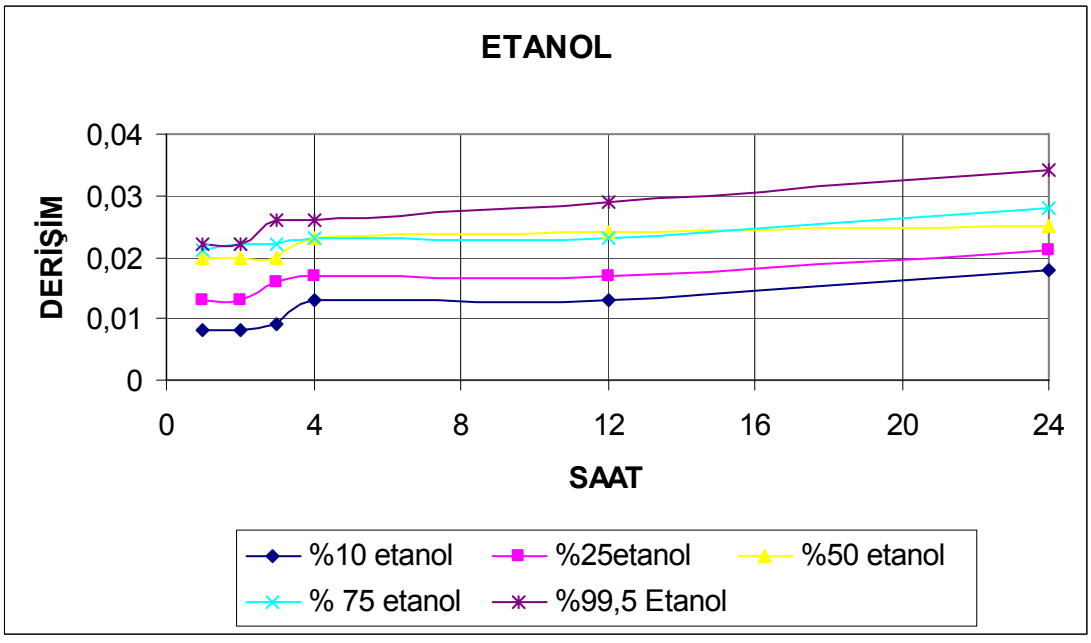

ASETIK ASIT
DERISIM
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
%10 asetik asit
%25 asetik asit
%50 asetik asit
%75 asetik asit
Asetik asit

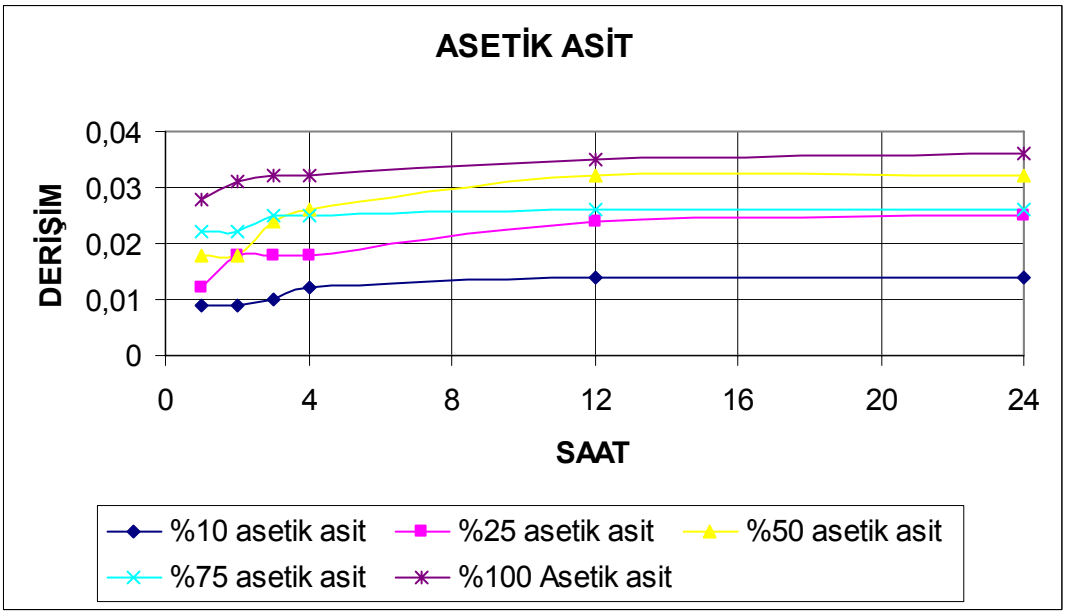

SU ,HCL,NH3
DERİŞİM
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Su
% 10 HCL
%10 NH3

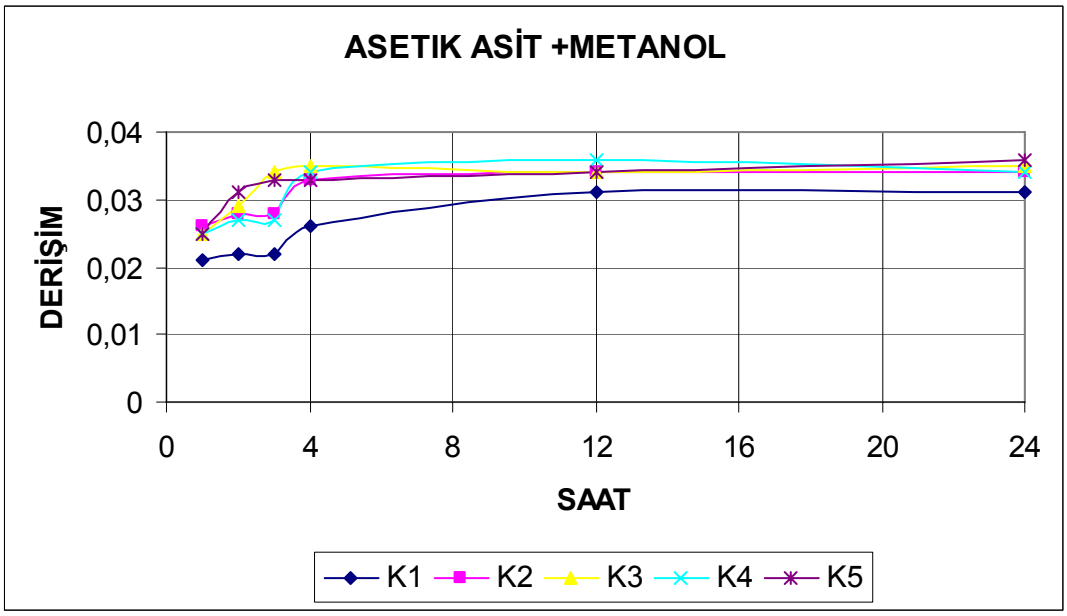

SOKHLET METANOL VE ETANOL
DERİŞİM
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
1
2
3
4
5
SAAT
Metanol
Etanol

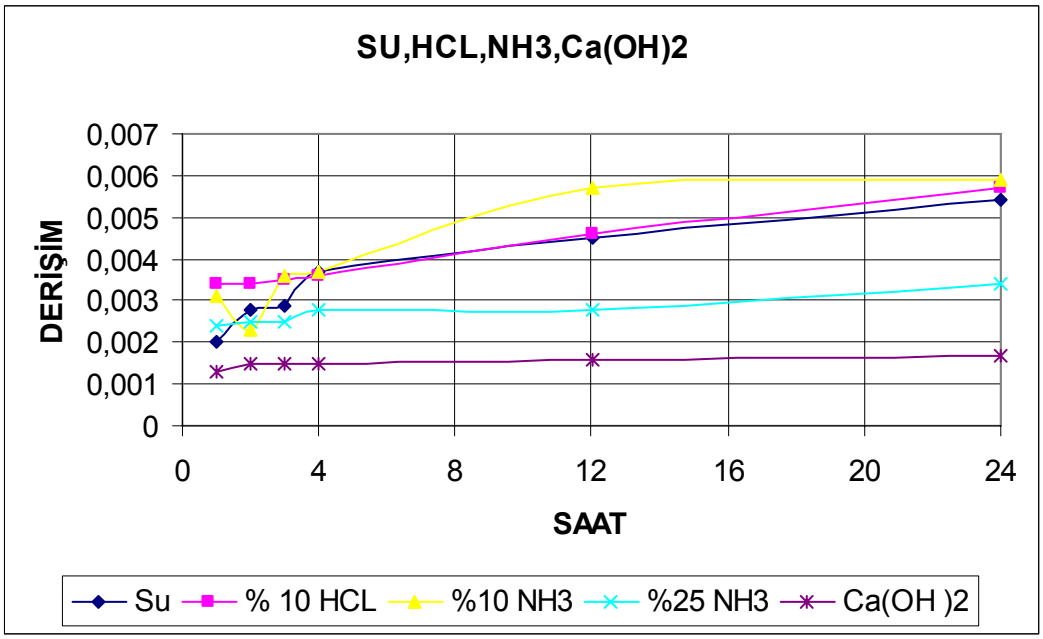
Şekil 5.3 : Tebain için tayin sonuçları

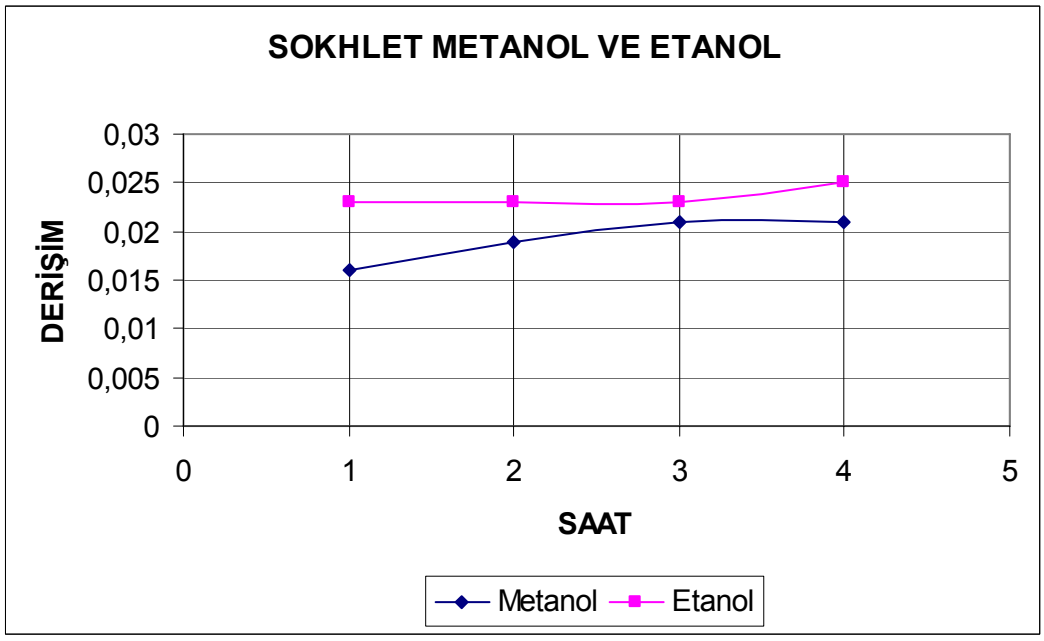




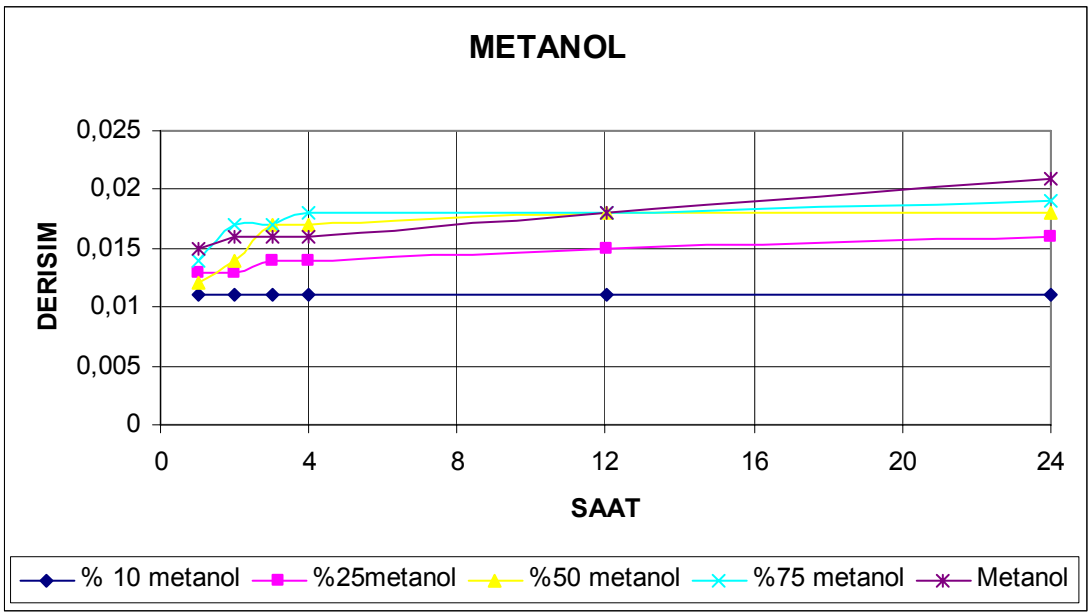

ASETİK ASİT
DERİŞİM
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
%10 asetik asit
%25 asetik asit
%50 asetik asit
%75 asetik asit
%100 Asetik asit

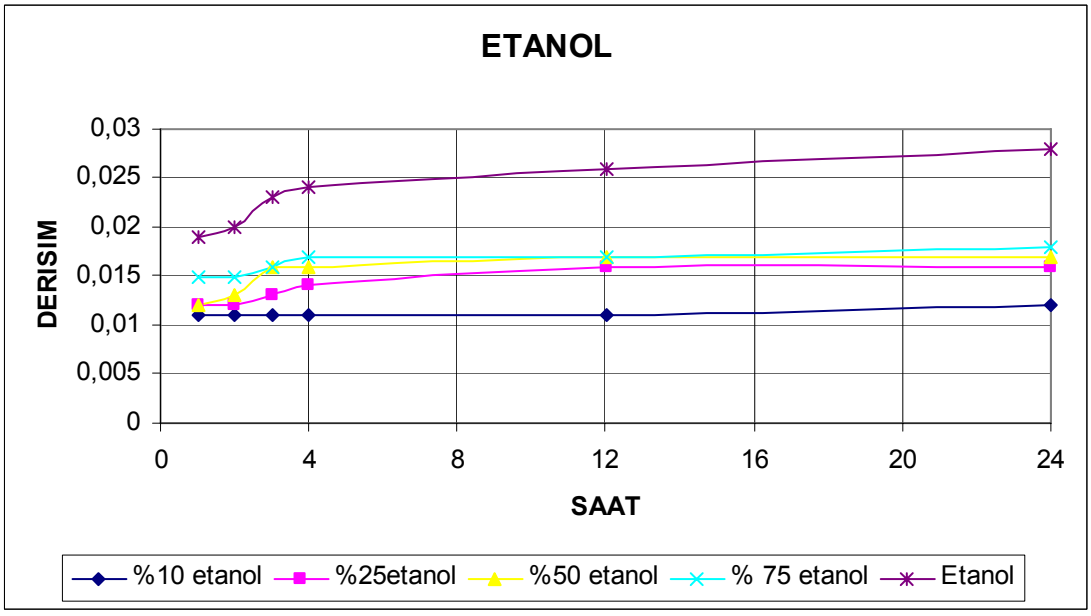

ASETIK ASİT +METANOL
DERİŞİM
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
K1
K2
K3
K4
K5

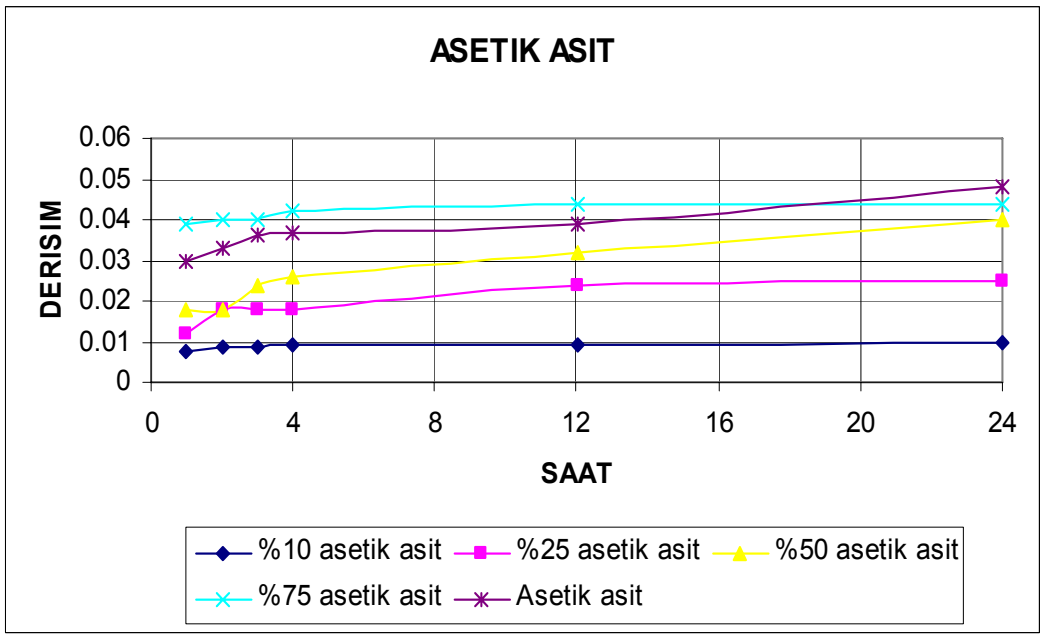

SU,HCL,NH3,Ca(OH)2
DERİŞİM
0,007
0,006
0,005
0,004
0,003
0,002
0,001
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Su
% 10 HCL
%10 NH3
%25 NH3
Ca(OH)2

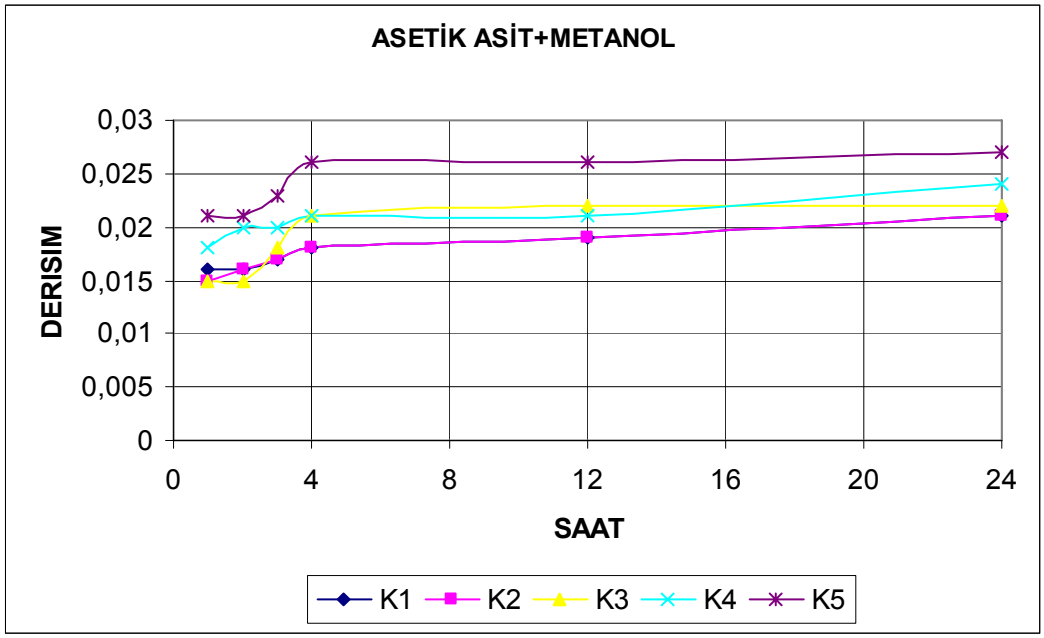

SOKHLET METANOL VE ETANOL
DERİŞİM
0,03
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
1
2
3
4
5
SAAT
Metanol
Etanol

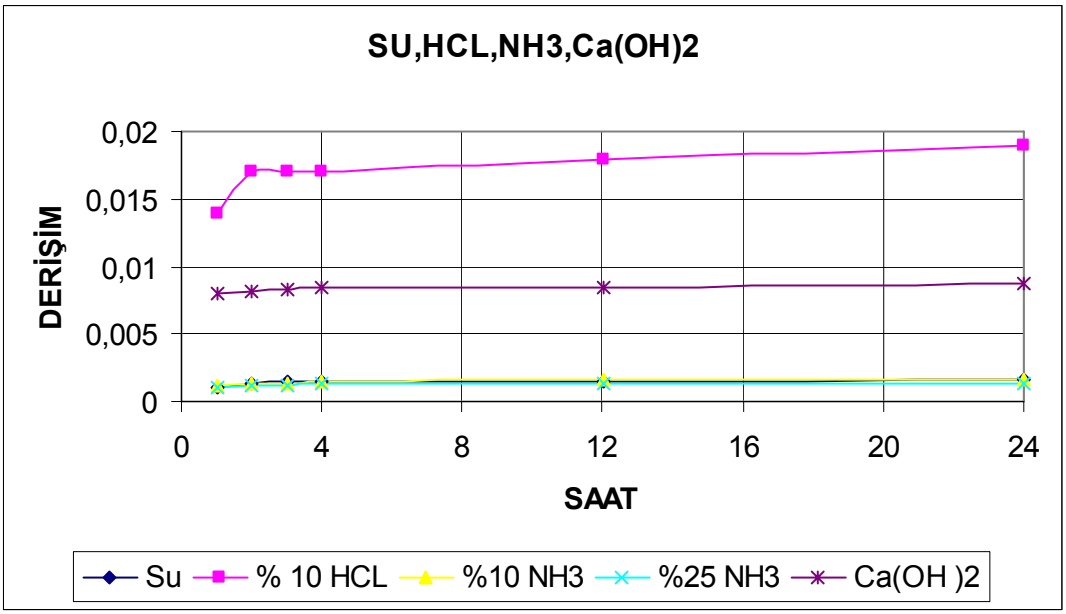
Şekil 5.4 : Papaverin için tayin sonuçları

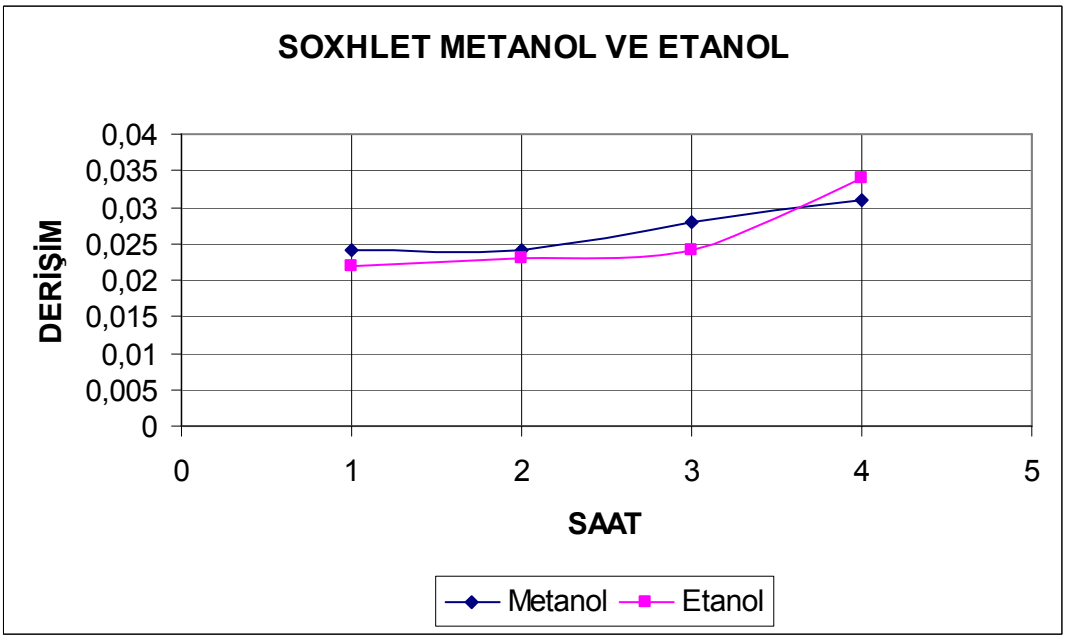




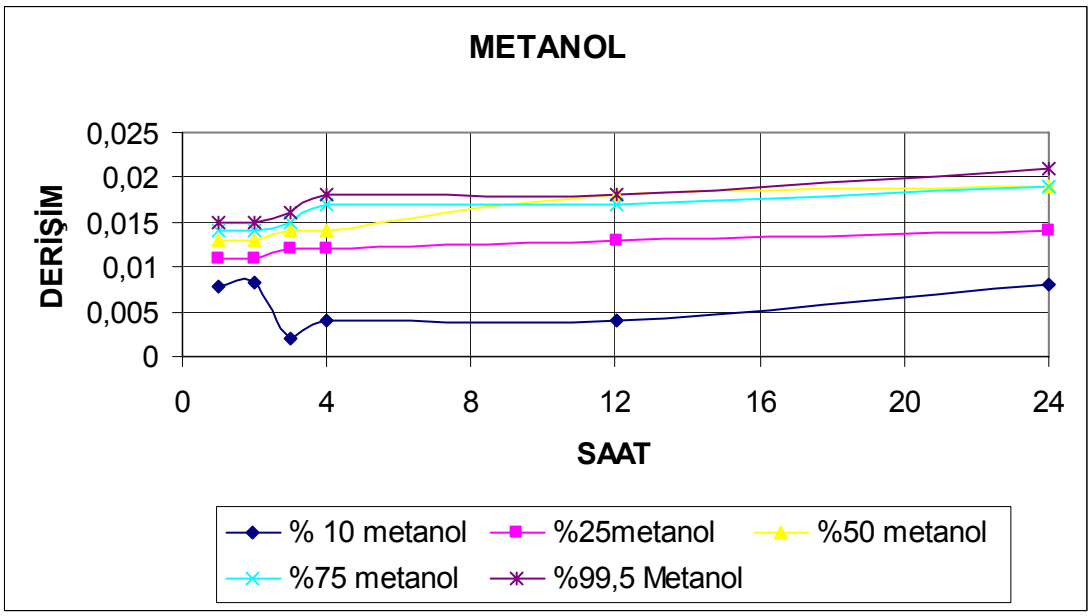

ASETIK ASIT
DERISIM
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
%10 asetik asit
%25 asetik asit
%50 asetik asit
%75 asetik asit
Asetik asit

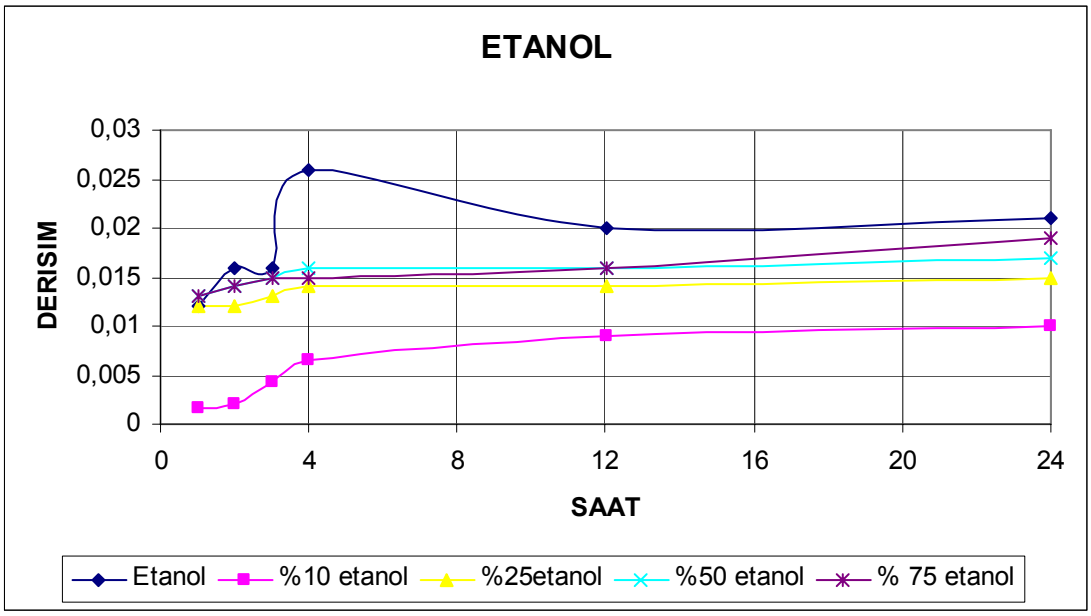

ASETİK ASİT+METANOL
DERISIM
0,03
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
K1
K2
K3
K4
K5

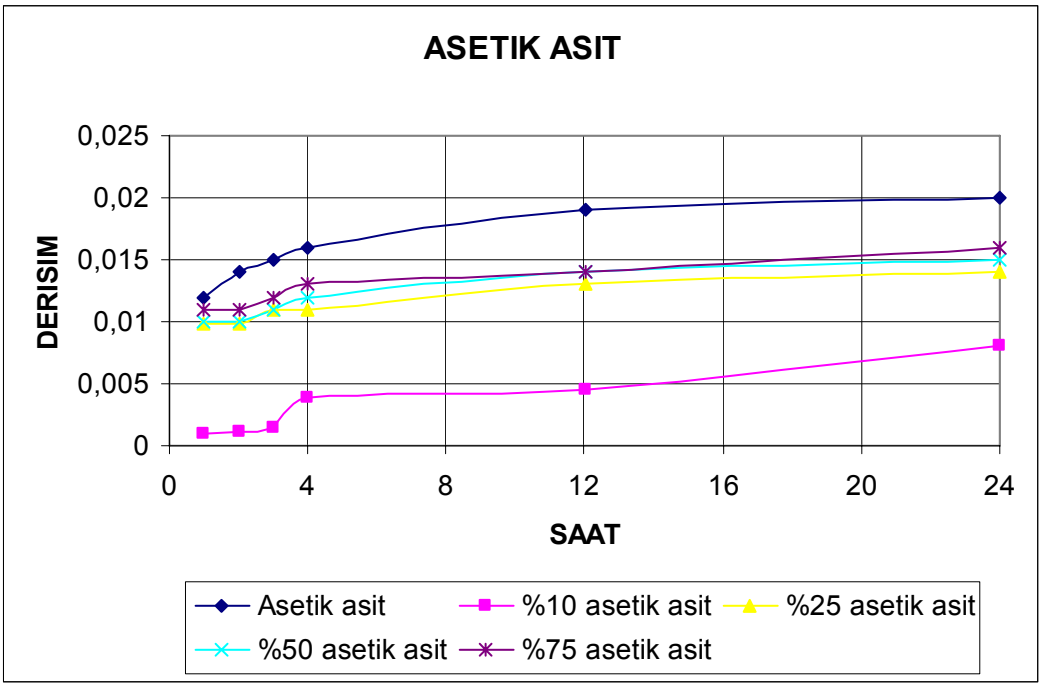

SU,HCL,NH3,Ca(OH)2
DERİŞİM
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Su
% 10 HCL
%10 NH3
%25 NH3
Ca(OH)2

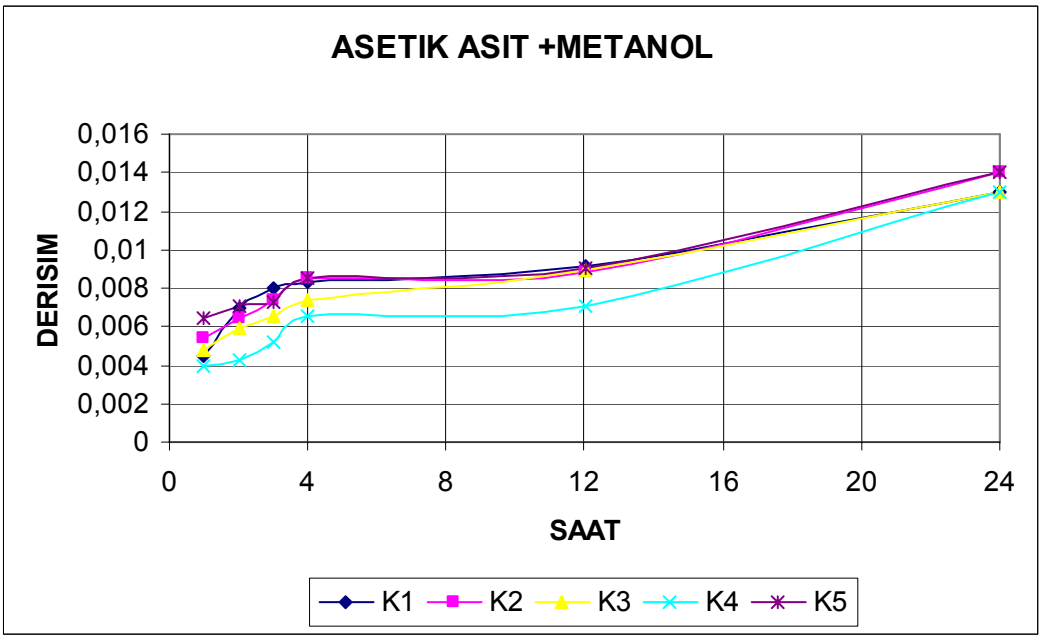

SOXHLET METANOL VE ETANOL
DERİŞİM
0,04
0,035
0,03
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
1
2
3
4
5
SAAT
Metanol
Etanol

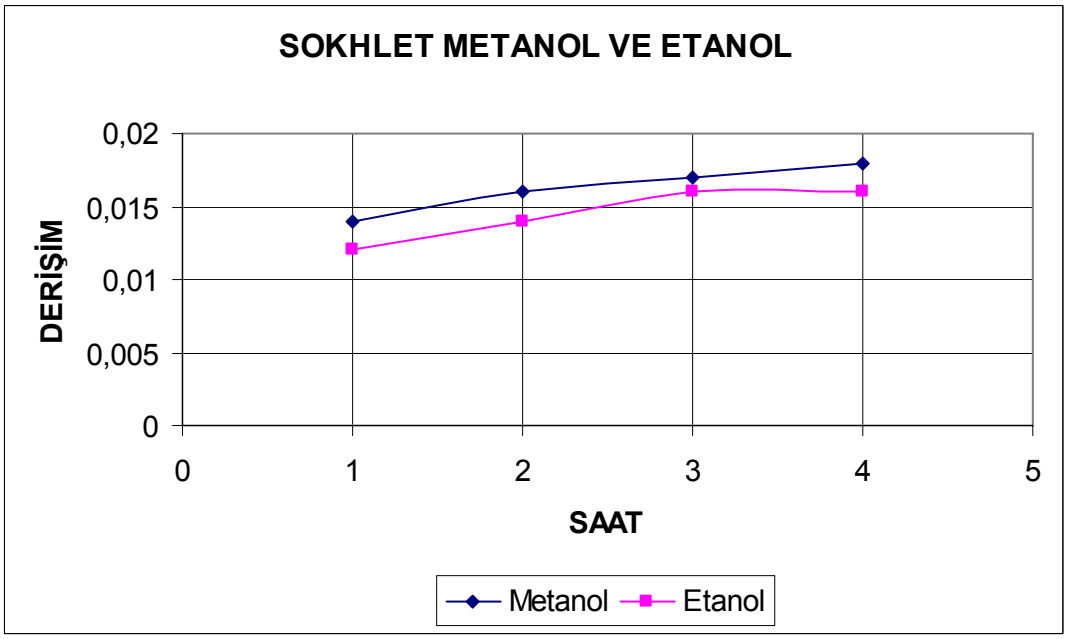
Şekil 5.5 : Noskapin için tayin sonuçları

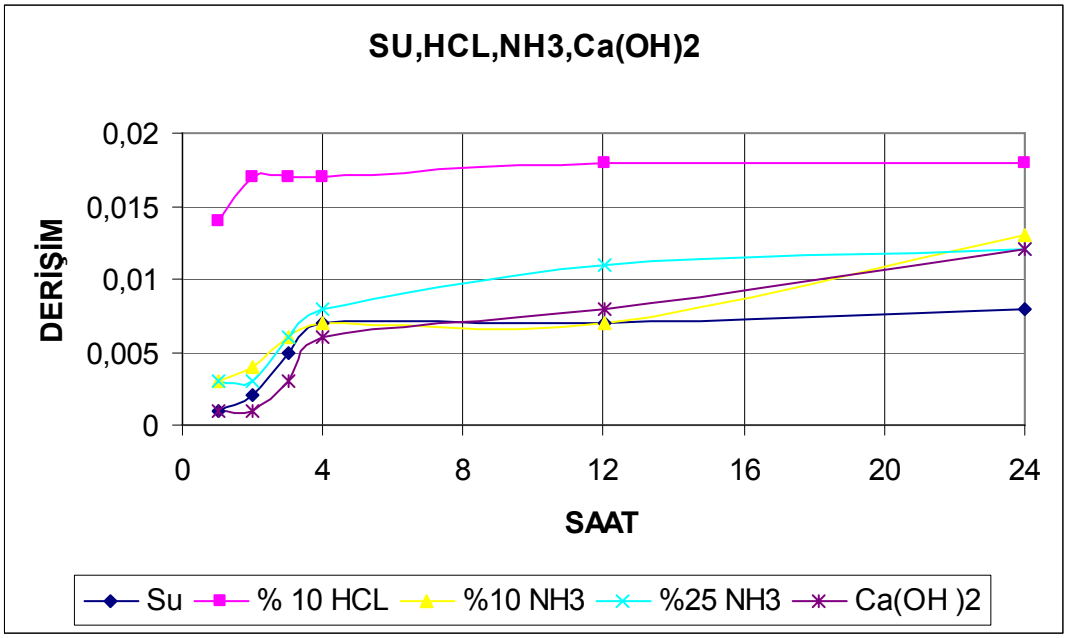


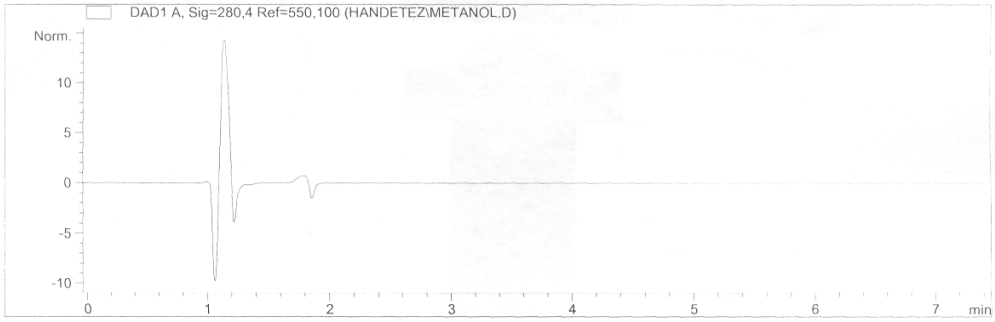



ASETIK ASIT
DERISIM
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Asetik asit
%10 asetik asit
%25 asetik asit
%50 asetik asit
%75 asetik asit

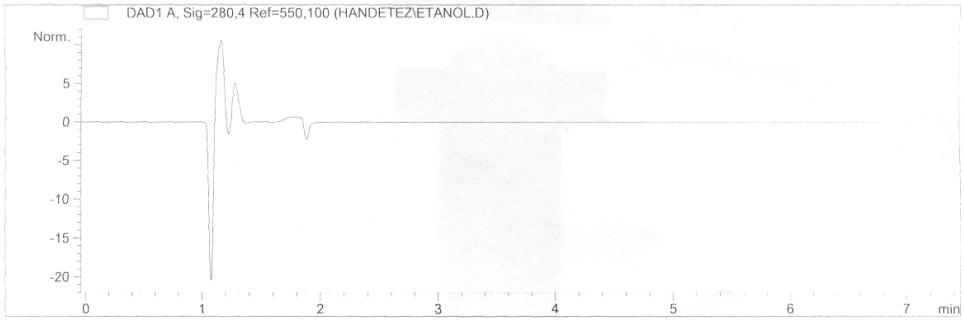

ASETIK ASIT +METANOL
DERISIM
0,016
0,014
0,012
0,01
0,008
0,006
0,004
0,002
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
K1
K2
K3
K4
K5


SOKHLET METANOL VE ETANOL
DERİŞİM
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
1
2
3
4
5
SAAT
Metanol
Etanol

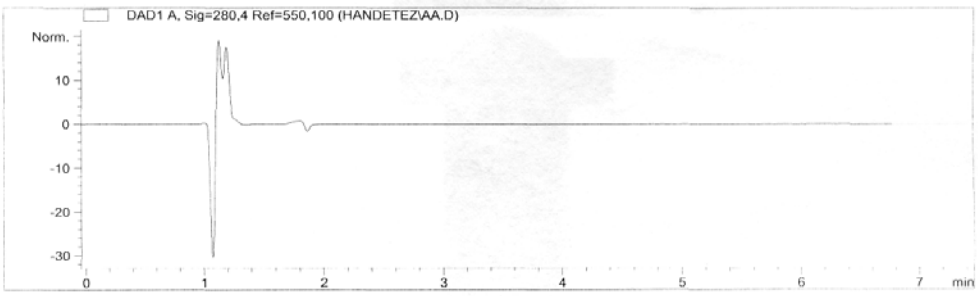

SU,HCL,NH3,Ca(OH)2
DERİŞİM
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
4
8
12
16
20
24
SAAT
Su
% 10 HCL
%10 NH3
%25 NH3
Ca(OH)2



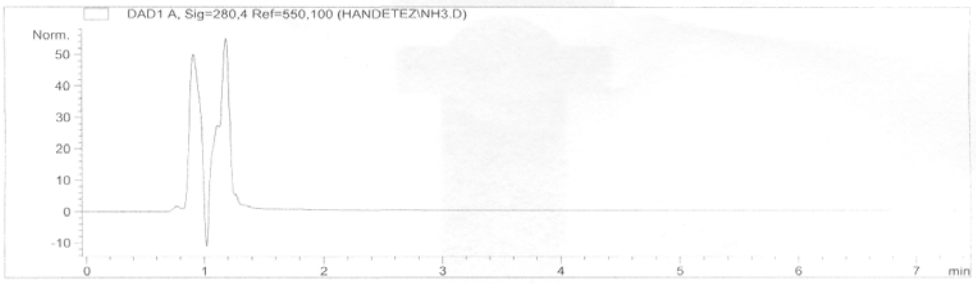
Şekil 5.6 : Metanolün kromotogramı



Şekil 5.7 : Etanolün kromotogramı



Şekil 5.8 : Asetik asitin kromotogramı



Şekil 5.9 : Amonyum hidroksitin kromotogramı

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Papaver somniferum kapsülleri metanol ve metanolun % 10, 25 , 50 , 75 ‘ lik çözeltileri , etanol ve etanolün % 10 , 25 , 50 , 75 ‘ lik çözeltileri , asetik asit ve asetik asitin % 10 , 25 , 50 , 75 ‘ lik çözeltileri ,asetik asitin metanoldeki % 10 , 25 , 50 , 75 ,90 ‘ lik çözeltileri , su ,kireç ,amonyum hidroksit ve % 10 luk çözeltisi , % 10 luk hidroklorik asit ile katı –sıvı ekstraksiyonu yapılmıştır.1, 2, 3, 4, 12, 24 saat süreyle ekstraksiyon devam ettirilmiştir.HPLC analizinde kullanılmak üzere numune alınmıştır. HPLC analizinde numunelerdeki morfin , kodein , tebain , papaverin ve noskapin tayinleri yapılmıştır.Soxhlet düzeneğiyle de kapsülden belirlenen alkaloidlerin ekstraksiyonu icin çalışılmıştır.HPLC için numuneler 1, 2, 3, 4 saat süreyle alınmıştır. Morfin , kodein , tebain, papaverin ve noskapin ekstraksiyonu için en uygun çözücü , zaman aralığı ve yöntem belirlenmeye çalışılmıştır.

Morfin için ekstraksiyon sonuçlarında soxhlet düzeneğiyle metanol ve etanol ekstraksiyonu oldukça başarılı olmuştur.4 saatlik çalışma dahi diğer çözücülere oranla daha verimlidir. Metanolun ısıtılmasının masraflı olması ve insan sağlığı açısından da oldukça zararlı olması , bu yüzden işletme şartlarında uygulanmasının zorluğu nedeniyle çalışma 4 saat ile sınırlı tutulmuştur.Morfinin ekstraksiyon verimi icin sıralama metanol , etanol , % 10 hidroklorik asit , % 25 asetik asit , asetik asitin metanoldeki çözeltileri , asetik asit , su, kireç, % 10 amonyum hidroksit , amonyum hidroksit şeklindedir. Metanol ve etanolün çözeltilerinde konsantrasyon arttıkça verimin arttığı gözlenmiştir. Yalnız asetik asitte % 10 , 25 , 50 ,75 ‘ lik asetik asit çözeltileri asetik asite oranla daha verimlidir.Asetik asitin metanoldeki çözeltilerinin morfin verimi en fazla metanol oranı olan çözeltide (%10 asetik asit + %90 metanol) çözüsuyle yapılan ekstraksiyonda gözlenmiştir. Kireç , su , % 10 amonyum hidroksit , amonyum hidroksit çözeltilerinin morfin verimleri oldukça düşüktür.

Kodeinin , ekstraksiyon verimi için sıralamada soxhlet düzeneğiyle metanol ve etanol ekstraksiyonun verimi yüksektir. Kodein icin metanol , etanole oranla daha iyi bir çözücüdür. Konsantrasyon arttıkça metanol ve etanolde çözeltilerinin verimi

artmıştır. Aynı durum asetik asitte de gözlenmistir. Asetik asit ise etanole göre daha yüksek verim göstermiştir. Asetik asitin metanoldeki çözeltileri ise çok yakın sonuçlar vermiştir. Asetik asit oranı arttıkça ya da azaldıkça kodein veriminde belirli bir artış ya da azalış gözlenmemiştir. Verimler asetik asit ve etanole oranla daha azdır. Kireç ve amonyum hidroksit ile yapılan ekstraksiyonda kodein piki tesbit edilmemiştir.% 10 luk hidroklorik asit asetik asit kadar iyi verim sağlayamamıştır. Su ve % 10 luk amonyum hidroksitin kodein verimleri oldukça azdır. Verim sıralaması asetik asit , metanol , etanol , asetik asitin metanoldeki çözeltileri , % 10 hidroklorik asit , su , % 10 amonyum hidroksit şeklindedir.

Tebainin ekstraksiyon verimlerinde ise etanol metanole oranla daha iyi sonuç vermiştir. Konsantrasyon arttıkça verim hem metanolde hem etanolde artmıştır. Asetik asit metanol ve etanol kadar verimli değildir. Asetik asitin metanoldeki çözeltilerinde ise asetik asit oranı arttıkça verim artmıştır. Su , % 10 hidroklorik asit ;%10 amonyum hidroksit , amonyum hidroksit , kireç verimleri ise cok azdır.Tebainin ekstraksiyon verimi için sıralama asetik asit , asetik asitin metanoldeki çözeltileri, etanol , metanol , %10 amonyum hidroksit , % 10 hidroklorik asit , su , amonyum hidroksit , kireç şeklindedir.

Papaverinin ekstraksiyon verimi icin etanol birinci sıradadır. Ardından metanol gelir. Hem metanolde hem etanolde konsantrasyon arttıkça papaverin verimi artmıştır. Asetik asitin verimi etanole yakındır. Asetik asitin metanoldeki çözeltilerinin ise verimi ise asit miktarı arttıkça artmıştır. %10 hidroklorik asit , su , % 10 amonyum hidroksit , amonyum hidroksit ve kirece oranla fazladır.Kireç ise amonyum hidroksit ve suya oranla da daha az verim göstermiştir.Verim için sıralama etanol , metanol , asetik asitin metanoldeki çözeltileri , asetik asit , % 10 hidroklorik asit , kireç , % 10 amonyum hidroksit , su , amonyum hidroksit şeklindedir.

Noskapinin ekstraksiyon veriminde metanol etanole oranla daha yüksek sonuç vermiştir. Her iki çözücüde konsantrasyon arttıkça verim artmıştır. Asetik asit ise etanole yakın bir sonuç vermiştir. Asetik asitin metanoldeki çözeltileri incelenirse asetik asit miktarı arttıkça ya da azaldıkça sonuç fazla değişmemiştir.% 10 amonyum hidroksit verimleri ile yakın sonuçlar elde edilmiştir. %10 hidroklorik asit asetik

asitten daha iyi sonuç vermiştir. Amonyum hidroksit ,kireç ve suyun verimleri oldukça azdır. Sıralama metanol , etanol , asetik asit , % 10 hidroklorik asit , asetik asitin metanoldeki çözeltileri , % 10 amonyum hidroksit , amonyum hidroksit , kireç , su şeklindedir.

Sonuç olarak tüm alkaloidlerin tayininde soxhlet düzeneğiyle metanol ve etanol ekstraksiyonu ve metanol ile etanolün uzun süreli ekstraksiyonun iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Soxhlet düzeneğiyle yapılan ekstraksiyonda 4 saatlik çalışma dahi alkaloidlerin çoğunu çekmeye yeterli olduğu gözlenmiştir. Asetik asitin ve asetik asitin metanoldeki çözeltileride metanol ve etanolden sonra iyi birer ekstrakt olarak seçilebilir.

7 KAYNAKLAR

1. Afyon Alkaloidler Fabrikası 2004 Haşhaş raporu, 2004

2. Afyon Alkaloidler Fabrikası 2004 Haşhaş raporu, 2005

3. Gevenkiriş A. , Küçük Y. Nabi, Bulduk İ. , Dinçer A. , 2006, 'The development validation of the HPLC method for morphine content determination in concentrated poppystraw', international symposium on chemistry pharmacology and biosynthesis of alkaloids, Antalya, Turkey, p:87

4. Gevenkiriş A. , Küçük Y. Nabi, Bulduk İ., Önmez H., 2006, 'The determination of morphine and noscapine content in papaver somniferum plant', international symposium on chemistry pharmacology and biosynthesis of alkaloids, Antalya, Turkey, p:88

5. British Pharmacopia, 2005

6. Merc İndex, 1976

7. Erdik E. , Obalı M., 2000. ' Denel Organik Kimya', A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınlar, No:44, Ankara

8. Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Tıbbi ve Aramotik Bitkiler Bülteni, 1993, Eskişehir, sayı 9

9. Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Tıbbi ve Aramotik Bitkiler Bülteni, 1993, Eskişehir, sayı 7 - 8

10. Popl M., Fahnrich J., Tatar V., 1990 ,'Chromotograpic analysis of alkaloids', Markel Dekker, İnc., Newyork

11. Tuğrul T. , 1995. ' İnstrümental Analiz', A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, No:28, Ankara

12. Şenol F. , 1988. ' Türkiye'de yetişen yabani papaver türlerinin tebain ve narkotin bakımından değerlendirilmesi', Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

13. Atabay A.,1980, ‘ Studies in the quantitative determination of the alkaloid content variation in the organelles of papaver somniferium l. during the vegatation period’, Yüksek Lisans Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi , Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

14. Ünver C. , 1980, ‘ Studies in the quantitative determination of the alkaloid content variation in the capsules of papaver somniferium l. during the vegatation period’, Yüksek Lisans Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi , Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

15. Kocaağa İ., 1985, ‘ Studies in the quantitative determination of the methyl codeine in crude codeine product ’, Yüksek Lisans Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi , Fen Bilimleri Enstitüsü , Ankara

16. Küçük Y. , 1996, ‘ Türkiye’nin çeşitli yörelerinde yetiştirilen haşhaş bitkilerinde alkaloidlerin esktraksiyonu ve ekstraksiyonların susuz ortamlarda özelliklerinin incelenmesi’, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

17. T.M.O, 2005, ‘ Poppy and alkaloid affairs’, Ankara

18. Yıldız A. , 1993. ‘ Enstrumental Analiz’, Hacettepe Yayınları A-64, Ankara

19. Gündüz T. , 1999. ‘ Instrumental Analiz’, Gazi Kitabevi, Ankara

20. Neve U. , 1997, ‘ HPLC Columns’, Wiley-Vch, Newyork

21. Skoog D. ,1998, 2 Principles of İnstrumental Analysis’, Sounders Golden Sunbrish Series

22. Ana Britanica Ansiklopedisi, 1990, cilt: 167, sayfa: 394, cilt: 154, sayfa: 229

23. Büyük Larousse Ansiklopedisi, 1995, cilt: 16, sayfa: 8202 - 8203

24. Khayanrion T., Tabrizchi M., 2005. ‘ Quantitative analysis of morphine and noskapine using corona discharge ion mobility spectrometry with ammonia reagant gaz’, Talanta, 69 (2006) 795-799

25. Ramanathan V.S., Chandra P., 1981, ‘ Recovery, separation and purification of narcotine and papaverine from İndian Opium’, Bulletin on Narcotics, İssue 1-007

26. Popa D., Oprean R., 1998, ‘ TLC-UV densitometric and GC-MSD methods for simultaneous quantification of morphine and codeine in poppy capsules’, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18 (1998)645-650

27. Ma J., Corcoran R., 2001, ‘ Process for extracting and purifying morphine from opium’, Unites States Patent, 750061

28. Barbier A., 1950. ‘ The extraction of opium alkaloids’, Bulletin on Narcotics,

29. Yashimatsi K., Kiuch F., 2005, ‘A rapid and reliable solid phase extraction method for high pressure liquid chromotograpic analysis of opium alkaloids from papaver plants’, Chem. Pharm. Bulletin 53 (11) 1446 – 1450

30. T.M.O., 1987, ‘Narcotics Control in Turkey’, Ankara

31.Gümüşcü A. , Arslan N. , ‘Seçilmiş bazı haşhaş (papaver somniferum) hatlarının verim ve verim öğelerinin karşılaştırılması’ , Tr.J. of Agriculture and Foresty 23 (1999) Ek sayi 4 , 991-997 , Ankara ,Turkiye

32 .Erdemoğlu N., Özilhan S. Şener B. ‘Turkiye de ekimi yapilan haşhaş kapsüllerindeki alkaloitlerin HPLC ile analizi’ 14.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı ,Bildiriler , 2002 ,Eskişehir

33. Kaya N. , Lockwood B. ‘Turk orjinli papaver somniferumdan doku kültürü yolu ile elde edile kalluslarda bulunan alkaloidler üzerinde bir araştırma’ Tr .J. of Agriculture and Forestry ,23 (1999) 377-381 , Turkiye

34. Garnock P.J. , Scholes P. ‘Alkaloid content of papaver somniferum subsp. setigerum from New Zealand’ New Zealand Journal Botany , 1990 ,Vol .28 : 367-369 ,New Zealand

35. http://narkotik.iem.gov.tr

36. http://tr.wikipedia.org/wiki/Kodein

37. http://www.kırklareli.pol.tr/uyuşturucu.asp

38. http://opiodis.com/poppy.html

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Konya da doğdum. İlk ,orta ve lise eğitimini Konya'da tamamladım.1999 yılında Selçuk Üniversitesi Kimya Bölümünde üniversite eğitimine başladım.2003 -2004 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesinde tezsiz yüksek lisans yaptım.Tezli yüksek lisans seminer konum elektrokromizm ve güneş pilleriydi. 2005 yılından itibaren Toprak Mahsulleri Ofisinde kimyager olarak çalışmaktayım.