

Hypnos'un Haşhaşından Morfeus'un Morfinine

Doç. Dr. Hale Zerrin Toklu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Ağrıyı dindirmeye çalışmak tıbbın doğuşu ile birlikte uygulanmaya başlanan ilk tedavidir. Ağrıyan yere masaj yapmaktan başlayıp, geçmişte kullanılan bitkisel ilaçlar, aspirin ve benzeri analjezikler ile devam etmiş, günümüzde opioid analjeziklere kadar uzanmıştır (Yaksh, 1999).

Haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinden elde edilen afyon (*opium*) içinde en yüksek oranda (%10-12) bulunan alkaloid morfindir. Morfin dışında kodein, tebain, noskapin(narkotin), papaverin alkaloidleri bulunur.



Şekil 1: *Papaver somniferum* (*Papaveraceae*) çiçeği ve kapsülü

İlk kez Homeros'un Odise'sinde MÖ 9.yy'da bitkisel kaynaklı *nepenthe* adlı bir ilacın sakinleştirici, sıcak duygular oluşturan ve arkasından uyku veren etkisinden bahsedilmiştir.

MÖ 3-4. yy'da Sümerliler Nippur'da bulunan kil tabletlerde "gil" adı verdikleri neşe verici bitkinin sütünün toplanmasını anlatmıştır. Fizyolojik etkilerinden de ilk kez onlar bahsetmiştir. Daha sonraki yıllarda Asurlular ve M.S. 6. yy'da Persler de benzer şekilde sabah erken saatlerde afyon toplanmasından bahsetmektedir (Schiff, 2002).

Botanikle de ilgilenmiş bir Yunan felsefecisi olan Theophrastus MÖ 3.yy'daki yazılarında haşhaş suyu (yaklaşık % 10 morfin içerir) kullanıldığından bahsetmektedir. Yunanlı hekim Hipokrat da afyonun yazılarında etkilerini anlatmıştır. İkinci yüzyılda Galenos afyonu baş ağrısı, safra kesesi koliği, böbrek taşı, epilepsi, melankoli, görme bozukluğu, sağırılık, ateş ve lepra için kullanmıştır. Ayrıca astım ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yatıştırıcı etkisinden yararlanmıştır (Scott, 1969). Roma imparatoru Nero'nun da düşmanlarını etkisiz hale getirmek için sıklıkla afyondan yararlandığı bilinmektedir (Schiff, 2002).

Eski Roma kültüründe uyku tanrısı *Somnus* (Yunan mitolojisinde *Hypnos*) elinde bir kap haşhaş suyu veya çiçeği ile tasvir edilir. Hypnos ölüm tanrısı *Thanatos'un* ikiz kardeşidir. Hypnos ve Thanatos karanlık tanrısı *Erebos* ile gece tanrıçası *Nyks'in* oğullarıdır. Hypnos bazı tasvirlerde yumuşak sedirinde yatar; çevresinde düşlerin yaratıcısı oğulları *Phanatosos* ve *Morpheus* yer alır. Evin önünde haşhaş çiçekleri ve başka yatıştırıcı otlar bulunur. Hypnos ve oğulları sessizliğin hakim olduğu, tek duyulan sesin 'Lethe' çayının sularının şırıltısı olduğu bir diyarda oturmaktadır. Lethe çayının adı letarji-uyuşukluk, miskinlik sözcüğünün kökenini oluşturmuştur (Törün, 2007).

Hypnos'un oğlu *Phanatosos* düş ürünü anlamına gelen 'fantazi' ve hayalet anlamına gelen 'Phantom' kelimelerinin kökenini oluşturur. Diğer oğlu *Morpheus* ise insan düşlerinden sorumludur. *Morpheus*, bazı kaynaklara göre *Nyks'in*, bazı kaynaklara göre de Zeus'un kızı dinlenme ve gevşemeden sorumlu tanrıça *Pasithea* ile uyku tanrısı *Hypnos'un* oğludur. Homeros'un İlyada destanında *Hera* Truvalılara karşı Yunanlılara yardım edebilmek için Hypnos'un yardımıyla Zeus'u uyutur. Bunun karşılığında Hypnos'a Kharitlerden (güzel, cezbeden tanrıça) *Pasithea'yı* verir (Erhat, 2007).

Morpheus mitolojide ayrıca *Alcyone* ve *Ceyx'in* hikayesinde de karşımıza çıkar. Kocası *Ceyx'in* öldüğünden habersiz yolunu gözleyen *Alcyone'a*

Hypnos'un Haşhaşından Morfeus'un Morfinine

acıyan Hera'nın isteğiyle Hypnos oğlu Morpheus'u görevlendirir. Morpheus kocasının görünümünde Alcyone'un rüyasına girerek öldüğünü söyler. Bunun üzerine kayalıklardan kendini denize bırakan Alcyone bir kuşa (*Halcyone*, yalıçapkıni) dönüşür. Tanrıların lütfuyla kocasının bedeni de aynı tür bir kuşa dönüşerek ona eşlik eder. Aşkın ve kavuşmanın simgesi olan Halcyone mutlak barış, huzur ve mutluluk dönemini ifade eder (Törün, 2007). 1982'de FDA onayı alan triazolam içeren uyku ilacının da adı *Halcion*'dur.



Şekil 2: Hypnos heykeli, British Museum



Şekil 3: Uyku tanrısı Hypnos ve ikiz kardeşi ölüm tanrısı Thanatos

Eski Mısırlılar afyon yetiştirmekle birlikte kullanımı rahipler, büyücüler, savaşçılar ile sınırlı tutulmuştur. Sözcükler, buluşlar ve bilimin Tanrısı Tot (Yunalılarda Hermes) afyonu hazırlayan kişiyken, Tanrıça İsis, Tanrı Ra için afyonu başağrısı ilacı olarak sunar. Afyonda bulunan alkaloid "*tebain*" Mısır'da Luksor yakınlarındaki "*Teb*" şehrine ithafen adlandırılmıştır (Schiff, 2002).

Araplar Afyonu "*abou el-noum (uykunun babası)*" olarak adlandırmıştır. Onuncu yüzyılda İbn-i Sina afyon hakkında bir tez yazmış; daha sonra da afyon intoksikasyonundan ölmüştür. Arapların afyonu dizanteri hastalığının tedavisinde kullandıkları görülmektedir; ancak, toksik etkilerinden dolayı gözden düşmüştür.

Onbeşinci yüzyılda batıda yaygınlaşan tütün bağımlılığı Avrupalı denizcilerle doğuya da taşınmıştır. Ming Hanedanı'nın son imparatoru Tsung Chen 17. Yüzyılda tütünü şeytan icadı olduğu gerekçesiyle yasaklamış; ancak Çinliler afyonu tütün ile karıştırarak özel çubuklarla içmeye devam etmiştir. Yüzyılın sonunda halkın yaklaşık dörtte birinin afyon bağımlısı olduğu düşünülmektedir (Schiff, 2002).

Onbeşinci yüzyıl ve sonrasında Avrupa'da Paracelsus (1493-1541) tarafından *laudanum* (Latince 'şükür' anlamına gelen 'laudare' sözcüğünden türemiştir) olarak adlandırılan afyon tentürü (% 1 morfin içerir) hazırlanmış ve kullanımı yeniden yaygınlaştırılmıştır. Özellikle 18. yy'da laudanum, alkollü içkilere uygulanan vergiden muaf olduğundan işçi sınıfının rahatlıkla alabildiği ucuz bir ilaç olarak popüler olmuştur (Hodgson, 2001).

"İngiliz Hipokrat" olarak bilinen ve "Sydenham Koresi"ni tanımlayan Thomas Sydenham 1680'de "*Tanrının insanların acılarını dindirmek için sunduğu çareler arasında hiçbiri afyon kadar evrensel ve faydalı değildir*" demiştir. Johns Hopkins Hastanesi'nin kurucularından olan ve "modern tıbbın öncülerinden" biri olarak kabul edilen Kanadalı hekim Sir William Osler (1849-1919) ise morfin için "*Morfin tanrının kendi ilacıdır*" ifadesini kullanmıştır.

Keyif verici etkileri ve yaratıcılığı artırdıkları gerekçesiyle sıklıkla suistimal edilen morfin ve benzerleri opioidlerin 18. ve 19. yy'da Avrupa'da birçok edebiyatçı tarafından kullanıldığı bilinmektedir (Pfordreshner, 1991). Samuel Taylor Coleridge, Thomas de Quincey, Elizabeth Barrett-Browning, Robert Browning gibi birçok ünlü romantik şair ve romancının morfin bağımlısı oldukları bilinmektedir (Kinter, 1969). Hatta, De Quincey'nin bağımlılığı ile ilgili itiraflarından oluşan

Hypnos'un Haşhaşından Morfeus'un Morfinine

otobiyografik kitabı "Confessions of an English Opium Eater" romantik edebiyatın klasikleri arasında sayılmaktadır.



Şekil 4: Thomas De Quincey ve bağımlılığını anlattığı kitabı "Confessions of an opium eater"

Bu dönemde ilk olarak Dr. John Jones "afyon yoksunluk sendromu"nu tarif ederek bu konuda uyarılarda bulunmuştur (Snyder, 1996). Alkaloid olarak, 1800'lerin başında Eczacı Friedrich Sertürner tarafından ilk izole edildiğinde, Sertürner ilk olarak kendi üzerinde denemiş ve etkilerinden dolayı uykü tanrısı Hypnos'un oğlu rüya tanrısı *Morpheus*'a ithafen *morfin* olarak adlandırılmıştır.

1853'de Dr. Alexander Wood hipodermik şırınga ile kullanılan morfinin bilinç kaybı oluşturmaksızın analjezik etki gösterdiğini bulmuştur. Amerikan İç Savaşı'nda (1861-1865) oral ve parenteral olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak enjektabl morfinin en yaygın kullanıldığı dönemler 2. Dünya Savaşı ve Vietnam Savaşı'dır. Vietnam Savaşı'ndan dönen Amerikan Deniz Piyadelerinin %20'sinde bağımlılık görülmüş ve bu morfin bağımlılığına "asker hastalığı" denilmiştir.

1870'lerden sonra morfinin bağımlılık yapıcı etkileri üzerinde durulmuştur. 1874'de C.R. Alder Wright adlı İngiliz bir eczacı "diasetil morfin" sentezlemiş ve bunun morfine alternatif olarak kullanılabilir bağımlılık yapmayan bir türevi olduğunu öne sürmüştür. Bayer laboratuvarlarında çalışan Eczacı Heinrich Dreser bu yarı sentetik ilacı hayvanlarda ve insanlarda denemiştir. Kendi üzerinde yaptığı deneyler sonucunda ilacın ağrıyı

gidermedeki "heroic" (kahramanca) etkilerinden dolayı "eroïn" adını vermiştir. Bayer Laboratuvarları tarafından bu ilaç 1898'de öksürük ve ağrı kesici olarak piyasaya sürülmüştür. 1913'de bağımlılık yapıcı etkilerinden dolayı Bayer üretimini durdurmuş, diğer ümit vaadeden ilacı aspirine yönelmiştir.

Günümüzde afyon tentürünün artık kullanılmamaktadır. Morfin kanser ağrılarında ve postoperatif ağrılarda kullanılmaktadır. Eroïn ise yasal olmayan yollardan üretilen ve kullanılan bir uyuşturucudur.



Şekil 5: Bayer Laboratuvarlarının öksürük ve ağrı kesici olarak piyasaya sürdüğü eroïn tabletleri

Kaynaklar

1. Askwith R. How aspirin turned hero. Sunday Times, 13 September 1998
2. Atkins S. The evaluation of romanticism in Goethe's Faust. The Journal of English and Germanic Philology, 1955.
3. Erhat A. Mitoloji Sözlüğü, Remzi Kitapevi AŞ, İstanbul, 15. Baskı, 2007.
4. Hodgson B. In the Arms of Morpheus: The Tragic History of Laudanum, Morphine, and Patent Medicines," Buffalo, New York: Firefly Books, p. 126, 2001.
5. Kinter E. The Letters of Robert Browning and Elizabeth Barrett Browning 1945-1846. Harvard University Press, 1969.
6. Pfordresher J, Veidemanis GV, McDonnell H. England in Literature: America Reads (Classic Edition). Pearson Prentice Hall, 1991
7. Schiff PL. Opium and its alkaloids. American Journal of Pharmaceutical Education 66, 2002
8. Scott, J.M. The White Poppy. New York: Funk & Wagnells, 5, 46-82, 109-125, 1969.
9. Snyder SH: "Drugs and the Brain". Scientific American Library books, No:18 Chapter 2, 1996
10. Törün T.Y. , Mitoloji kaynaklı sözcükler, 57, 2007.
11. Yaksh TL: "Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models". Trend Pharmacol Sci 20: 329-36, 1999