

Araştırma Makalesi

Etrafımızda Dolaşan Yeni Tehlike: Krokodil (Dezomorfin) Bağımlılığı

İbrahim Karakaya¹
Kapadokya Üniversitesi

Öz

Dünya ile birlikte ülkemizde de her geçen gün bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı artmakta ve zamanla yeni maddeler ortaya çıkmaktadır. Bu maddeler yeni sentezlenmiş maddeler olabileceği gibi, bilinen bir maddenin ev ya da merdiven altı üretimi şeklinde de olabilmektedir. “Krokodil”, aktif içeriği “dezomorfin” olarak uzun yıllardır bilinen ve son dönemde yasa dışı üretimi ve kullanımı artan bağımlılık yapıcı bir maddedir. Krokodil kullanımı ile ilgili dünyanın birçok yerinden ve özellikle ülkemizin yakın coğrafyasından vaka bildirimlerinin olması, bu maddenin ülkemiz açısından potansiyel tehdit olarak görülmesini gerektirmektedir. Bu yazı ile dezomorfin isimli maddenin ayrıntılı olarak gözden geçirilmesi ve başta bağımlılık alanında çalışan profesyoneller olmak üzere sağlık hizmeti sunan herkesin bu maddeye dikkatlerinin çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Bağımlılık • Dezomorfin • Krokodil • Morfin • Kodein

¹ İbrahim Karakaya (Dr. Öğr. Üyesi), Kapadokya Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Ürgüp 50400 Nevşehir.
Eposta: dr.ikarakaya@hotmail.com

Bağımlılık alanında yeni maddelerin üretilmesi ya da eski maddelerin üretim ya da kullanım yöntemlerinde değişiklikler yapılarak tekrar piyasaya çıkarılması ve kullanımlarının yaygınlaştırılması durumu ile sık karşılaşılmaktadır (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addictions [EMCDDA], 2011). Son 15 yılda merdiven altı üretimi ortaya çıkan ve bu yolla kullanımı gittikçe yaygınlaşan maddelerden biri de dezomorfindir (Grund, Latypov ve Harris, 2013; Thekkemuriyi, Gheevarghese ve Unnikrishnan, 2014). Bu madde kullanıcılar arasında “krokodil” ya da “krok” gibi isimlerle anılmaktadır (Grund ve ark., 2013; Katselou, Papoutsis, Nikolaou, Spiliopoulou ve Athanaselis, 2014). Bu isimlerin maddenin, kullanan kişilerin cildinde yeşil ya da siyah renk değişikliği ve timsah derisine benzer şekilde pullanma yapması ya da üretimi sırasında ara ürün olarak ortaya çıkan “*α-klorokodid*” nedeniyle verildiği düşünülmektedir (Grund ve ark., 2013; Katselou ve ark., 2014). Oluşturduğu ciddi deri lezyonları nedeniyle sıklıkla “*insan eti yiyen eroin / etobur eroin*” (*flesh-eating heroin / flesh-rotting drug*) olarak da anılmaktadır (Florez ve ark., 2017). Eroinden ucuz olması ve eroin benzeri bir yapıya sahip olması nedeniyle “*fakir eroini*” (*drug of the poor*) ve kullanımının Rusya’da başlaması nedeniyle “*Rus sihiri*” (*Russian magic*) de denilmektedir (Florez ve ark., 2017).

Sivas Alkol Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezinde (AMATEM) 2017 yılında opiyat bağımlılığı tedavisi görmekte olan bir hastanın, Rusya’da bu maddenin kullanıldığı ortamlarda bulunduğunu fakat kendisinin kullanmadığını ifade etmesi sonrasında krokodil, tedavi ekibinin dikkatini çekmiştir. Yapılan alan yazın taramasında bu madde ile ilgili birçok ülkede vaka bildirimleri olduğu ve ülkemiz alan yazınında Sayar ve Nurmedov (2014) tarafından bu konuya dikkat çekildiği görülmüştür.

Bu çalışmada, ülkemiz için hâlen ciddi tehdit olmaya devam eden bu maddenin ayrınıltı olarak gözden geçirilmesi ve başta bağımlılık alanında çalışan profesyoneller olmak üzere sağlık hizmeti sunan herkesin bu maddeye dikkatinin çekilmesi hedeflenmiştir.

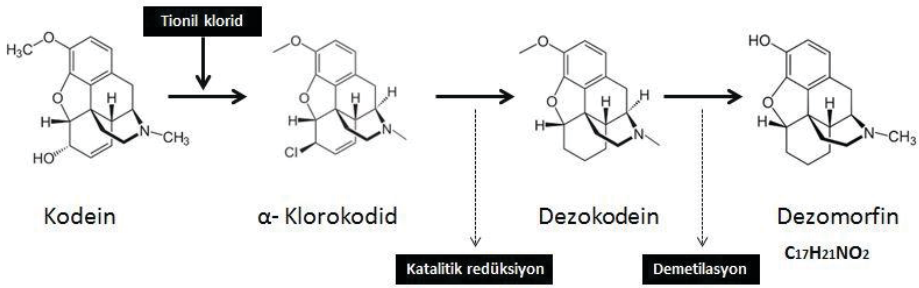
Yaygınlığı

Bu maddenin bazı kişilerce kullanılmaya başlandığına dair ilk raporlar, Sibirya ve Rusya’nın doğu bölgelerinden, 2002 yılından itibaren bildirilmeye başlanmıştır (Gahr ve ark., 2013). Kısa süre sonra Rusya’nın diğer kırsal kesimlerinde ve komşu ülkelerde de (Ukrayna, Gürcistan, Özbekistan ve Kazakistan gibi) kullanımının olduğuna dair bildirimler ortaya çıkmıştır (Grund ve ark., 2013; Piralishvili ve ark., 2013). 2011 itibarıyla “dezomorfın” kullananların sayılarında ciddi bir artış olduğu görülmüştür (Gahr ve ark., 2013). 2011 yılında Rusya’da madde bağımlılığı olan 2.5 milyon kişinin 100.000 tanesinin dezomorfın bağımlısı olduğu tahmin edilmektedir. 2012 yılında Rusya’da dezomorfın bağımlılığına bağlı olarak yılda yaklaşık 30.000 kişinin öldüğü sanılmaktadır (Florez ve ark., 2017; Piralishvili ve ark., 2013).

Bu gelişmeler sonrasında 2012 yılında Rusya, kodein içeren ve dezomorfin üretiminde kullanılan ilaçların eczaneler dışında satışını yasaklamıştır (Gahr ve ark., 2013). Rusya ve komşu ülkelerinin ardından Romanya, Almanya, Polonya, Çek Cumhuriyeti, Fransa, Belçika, İsviçre, Norveç ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinde bu maddenin kullanımı ile ilgili bildirimler ortaya çıkmıştır (Escribano ve ark., 2016; Van Hout, 2014). Son olarak bu maddenin kullanımına bağlı olarak Kuzey Amerika'dan ve Latin Amerika'dan da vakalar bildirilmiştir (Thekkemuriyi ve ark., 2014).

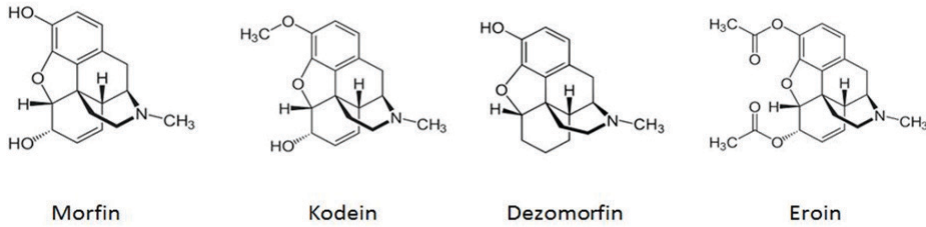
Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Dezomorfin, ilk kez 1932 yılında ABD'de sentezlenmiş ve 1934 yılında patenti alınmıştır (Small ve Morris, 1933). Dezomorfinin klasik sentez yolu “kodein” in “tionil klorid” ile reaksiyonu sonrasında “ α -klorokodid” oluşması, sonra da “ α -klorokodid” in “dezokodoin” e (dihydrodesoxycodeine D) dönüşmesi şeklindedir. Daha sonra dezokodoin, demetilasyonla “dezomorfin” e dönüşür (Eddy ve Howes, 1935; Small ve Morris, 1933) (Şekil 1).



Şekil 1. Kodeinden Dezomorfin Sentezlenmesi

Dezomorfin, (C₁₇H₂₁NO₂); “4,5- α -epoxy-17-methylmorphinan-3-ol” ya da “dihydrodesoxymorphine-D” nin yaygın kullanılan adıdır. Bir opioid analogudur ve morfin türevidir (6 hidroksil grubu ve morfinin 7-8. karbonu arasındaki çift bağ indirgenmiştir) (Şekil 2) (Small ve Morris, 1933). Dezomorfin, morfin ve diğer alkaloidler gibi renksiz, iyi kristalize olabilen organik bir bazdır. 271.35 g/mol kütleye sahiptir, erime noktası 189 °C ve pKa değeri 9.69’ dur (Small ve Morris, 1933). Kan-beyin bariyerini geçebilir. Fenanteren yapıdaki diğer alkaloidlerin yapısına benzer şekilde opioid reseptörlerine bağlanır (Gahr ve ark., 2013). Serbest bir baz olup oda sıcaklığında suda çözünürlüğü azdır (1.425 mg/L). Aseton, etil asetat ve alkol gibi organik solventlerde büyük oranda çözünürdür (Mosettig, Cohen ve Small, 1935).



Şekil 2. Morfin, Kodein, Dezomorfin ve Eroinin yapısı

Sokakta Üretimi ve Kullanımı

Krokodil, genellikle evlerde ya da merdiven altı laboratuvarlarda kodein içeren tabletlerden kolaylıkla üretilen bir maddedir (Gahr ve ark., 2013). Kodein içeren 5-10 tablet, boya tineri ve benzin gibi incelticiler (genellikle çinko, kurşun, demir ve antimon içermektedirler), hidroklorik asit, iyot ve kırmızı fosfor (kibrit kutusunun yan yüzeylerinden elde edilir) ile birlikte kaynatılır (Florez ve ark., 2017). Bu işlem sonrasında kodein iki ara maddeye ve sonra dezomorfine dönüşür (Eddy ve Howes, 1935; Florez ve ark., 2017) (Şekil 1). Bu sürecin sonunda üretilen maddeye “krokodil” denmektedir (Gahr ve ark., 2013). Aslında krokodil ana psikoaktif maddesi “dezomorfin” olan ancak bunun yanında iyot, fosfor ve birçok ağır metal içeriğe sahip karışıma verilen addır (Gahr ve ark., 2013). Bahsedilen süreçlerde hiçbir hijyen kuralına uyulmadığı için bu karışım kimyasal olarak tehlikeli olmasının yanı sıra enfeksiyon açısından da riskli hâle gelmiş bir karışımdır. Bu madde tüm yabancı maddeler ve ağır metallerle birlikte hiçbir filtre kullanılmadan intravenöz olarak vücuda enjekte edilmektedir (Florez ve ark., 2017; Gahr ve ark., 2013).

Dezomorfinin Etkileri

Dezomorfin, morfine alternatif olarak daha az tolerans gelişen, daha az bağımlılık yapan, bulantı gibi yan etkileri daha az olan bir madde arayışı kapsamında geliştirilmiş yarı sentetik bir opiyattır (Small, 1934). Diğer birçok opiyat gibi dezomorfin de analjezik ve sedatif etkilere sahip bir maddedir (Small, 1934). Sedatif etkisi morfinden yaklaşık 15 kat, analjezik etkisi de yaklaşık olarak 8-10 kat daha fazladır (Duron, 2015). Etki başlangıcı hızlı fakat yarılanma ömrü daha kısadır (Janssen, 1962).

Dezomorfinin yapısı morfine benzer ancak kimyasal yapısındaki bazı farklar nedeniyle dezomorfin daha lipofildir. Bu özelliği kan-beyin bariyer geçişini kolaylaştırır ve hızlı etki sağlar (Janssen, 1962). Diğer opioidler gibi tüm vücutta yerleşen fakat özellikle beyin, omurilik ve gastrointestinal yolda yoğun olarak bulunan mü, kappa ve delta

opioid reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Diğer opioidler gibi analjezi ve sedasyon etkisinin yanında kas gevşetici etki, gastrointestinal hareketleri değiştirme ve öfori gibi etkiler de oluşturmaktadır (Duron, 2015). Gastrointestinal motilitede azalma ve buna bağlı kabızlık yapıcı etkisi morfinden daha fazladır (Eddy ve Howes, 1935). Morfinden daha fazla toksik ve daha fazla epileptojenik etkisi vardır (Grund ve ark, 2013). Baş dönmesi, bulantı ve kusma etkisi ise morfine göre daha azdır (Eddy ve Howes, 1935; Gahr ve ark., 2013). Genel olarak değerlendirildiğinde, dezomorfinin etkisini hızla kaybettiği, daha hızlı kesilme belirtileri ve yoksunluk sendromu oluşturduğu, daha fazla solunum depresyonu oluşturduğu görülmüştür ve bir ilaç olarak morfine göre avantaj sağlamadığı düşünülmüştür (Duron, 2015; Mosettig ve ark., 1935).

Bu sonuçlara rağmen dezomorfin içeren preparatlar İsviçre’de Permonid™ olarak 1940 yılında piyasaya sürülmüştür. 1952 yılında piyasadan çekilse de üretimi 1998’e kadar devam etmiştir. Şu anda dezomorfin birçok ülke tarafından üretimi kontrol altına alınmış maddeler arasındadır (Gahr ve ark., 2013).

Dezomorfinin Toksik Etkileri

Dezomorfin bir opiyattır ve toksik etkileri miyozis, flushing, parastezi, konstipasyon, üriner retansiyon, bulantı ve kusma olup diğer opiyatların toksik etkileri ile benzerdir (Florez ve ark., 2017). Buna ilaveten dezomorfin toksisitesinde alerjik reaksiyon, nöbet, solunum depresyonu ve bunlara bağlı ölümler de sık görülebilmektedir (Grund ve ark., 2013). Dezomorfinin morfinden 3 kat daha toksik olduğu belirtilmektedir ve bu, yağda çözünürlüğünün yüksek olması ile açıklanmaktadır (Duron, 2015; Sargent ve May, 1970). Solunum depresyonu etkisi de morfinden 10 kat kadar fazladır (Duron, 2015). Morfine göre konvülzan etkisi de daha belirgindir (Sargent ve May, 1970). Dezomorfinin diğer bir etkisi ise plazma ve beyinde kolinesteraz enzim inhibisyonudur. Dezomorfin, kodein ve morfinden daha güçlü bir kolinesteraz enzim inhibitörüdür. Bu etkisi dezomorfinin ciddi nörolojik semptomlar oluşturmaya neden olabilmektedir (Wright ve Sabine, 1943).

Dezomorfinin Bağımlılık Yapıcı Etkisi

Dezomorfin, tekrarlayan kullanımı sonucunda psikolojik ve fiziksel bağımlılık, tolerans ve çekilme sendromu meydana getirmektedir (Grund ve ark, 2013). Dezomorfin bağımlılarındaki bağımlılık, mü opioid reseptörüne agonist etkisi ile ilişkilidir (Nelson ve ark., 2010). Dezomorfinin çekilme belirtileri ve yoksunluk sendromu morfine benzerdir (Eddy ve Howes, 1935). Evlerde ya da sokakta üretilen krokodil; oral, subkutan ya da intramuskuler yolla kullanılmakla birlikte intravenöz kullanım daha yaygındır (De Boer, 2001). Etki başlangıç süresi intravenöz kullanımda 15 saniye, subkutan kullanımda 2-3 dakika ve etki süresi yaklaşık 2 saat olup oldukça

kısaadır (Florez ve ark., 2017). Kısa yarılanma ömründen dolayı eroin bağımlılarına göre daha sık aralıklarla kullanılmaktadır. Bu durum beklenen riskleri arttıran önemli bir etkidir (Gahr ve ark., 2013). Dezomorfinin çekilme belirtileri eroinkin gibidir ve yaklaşık olarak bir ay kadar sürebilir (Katselou ve ark., 2014). Eroinde 4-8 saate kadar süren öfori etkisi dezomorfinde 1.5 saat kadar sürmektedir. Eroin bağımlılarında 20 yıl olan ortalama yaşam süresi dezomorfin bağımlılarında 1-2 yıla kadar düşmektedir (Katselou ve ark., 2014).

Deri ve Diğer Organ Etkileri

Krokodilin içindeki hedeflenen madde dezomorfin olmakla birlikte hazırlanan karışımın içinde birçok toksik madde ve ağır metaller vardır. Bu karışım ayrıca birçok kirlenici ajan da içermektedir. Vücuda enjekte edildiğinde dezomorfinle birlikte tüm bu partiküller ve enfeksiyöz ajanlar kana karışmaktadır (Gahr ve ark., 2012b). Bu durum koroner arter hasarı, septisemi, pnömoni ve menejit gibi sistemik enfeksiyonlara ve uzak organ hasarlarına neden olmaktadır (Gahr ve ark., 2012b). Bu koşullar Hepatit A, B, C ve HIV bulaşmasını da kolaylaştırmaktadır (Grund ve ark., 2013).

Krokodilin içeriğindeki ağır metaller nedeniyle enjeksiyon alanının etrafında deri ve damar problemleri ortaya çıkmaktadır. Ülser ve flebitin de eşlik edebildiği bu lokal lezyonlar, deride renk değişikliği ve deskuamasyon olarak gözlenmektedir. Bir süre sonra lezyonlar ilerleyerek derinin kabuklu ve kaba bir görünüm almasına ve timsah derisini andırır bir görüntüye dönmesine neden olmaktadır (Matiuk, 2014). Sürekli kullanımı lezyonların kas, kıkırdak ve kemik hasarına ilerlemesine ve hatta gangren ve ekstremit amputasyonları ile sonuçlanmasına neden olabilmektedir (Grund ve ark., 2013; Thekkemuriyi ve ark., 2014). Bu etkiler dezomorfinin yan etkisi değildir, daha ziyade üretimde ortaya çıkan yan ürünler ve kalıntılar (özellikle ağır metaller) nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Gahr ve ark., 2012b; Gahr ve ark., 2013) (Şekil 3).



Şekil 3. Krokodilin etkileri

Krokodil, içerdiği kimyasallarla enjeksiyon alanında yaptığı lokal hasar yanında nörolojik, endokrin ve diğer uzak organ hasarlarına da neden olmaktadır (Gahr ve ark., 2012b). Bu etkiler genellikle motor ve konuşma bozuklukları, hafıza ve ki-

şilik değişiklikleri, tiroid bozuklukları, karaciğer ve böbrek hasarı şeklinde ortaya çıkmaktadır (Grund ve ark., 2013). Genellikle toksik ya da koroziv yan ürünler nedeniyle krokodil kullanımına bağlı yaygın kaşıntı da görülebilmektedir (Grund ve ark., 2013). Fosforlu içerik nedeniyle çene osteonekrozu ve iyot içeriğine bağlı tiroid bozuklukları gelişebilmektedir (Poghosyan ve ark., 2014; Ruggiero ve ark., 2014). Kurşuna maruz kalınması da hematolojik sorunlara, böbrek ve karaciğer hasarına neden olabilmektedir (Tian ve ark., 2013). Benzin ve boya tinerine sürekli maruz kalınması ise ensefalopati ve nörolojik hasar meydana getirebilmektedir (Tsatsakis ve ark., 1997). Krokodilin kullanımına bağlı sanrılar ve bazı psikotik belirtiler de ortaya çıkabilmektedir (Lemon, 2013) (Şekil 3).

Sonuç

Dünyanın birçok yerinde ve özellikle yakın coğrafyamızda bulunan bazı ülkelerde krokodil kullanımına bağlı vakaların artması, bu maddenin ülkemiz açısından önemli bir tehdit olduğunu düşündürmektedir. Güçlü bir madde olan “dezomorfin” özellikle eroin kullananlar için eroine ulaşamadıklarında ya da maliyetini karşılayacak imkâna sahip olmadıklarında potansiyel bir madde olabilmektedir. Evde ya da sokakta yapımının kolay olması ve ucuz olması ulaşılabilirliğini arttırmaktadır. Ülkemizde eroin kullanımının her geçen gün artması ve maddi açıdan zayıf bölgelerde de eroin kullanımının yaygın olması, ülkemiz açısından bu madde ile ilgili riski arttırmaktadır.

Bu maddenin yapımında “kodein” içeren ve yasal olarak satışta olan bazı ilaçların kullanılması ulaşılabilirliği arttıran diğer bir faktördür. Bu nedenlerle dünyanın birçok ülkesinde kodein içeren ilaçların denetlenmesi ile ilgili yeni kısıtlamalar devreye sokulmaktadır.

Kodein içeren preparatların satış düzenlemesi ülkeden ülkeye değişmektedir (Eddy ve Howes, 1935; Gahr ve ark., 2013). Ülkemizde yıllardır kodein içeren preparatlar, içerdiği kodein miktarına bağlı olarak farklı kontrol kurallarına tabidir. İçeriğindeki kodein miktarı 15 mg’ın altında ise ilaç reçete ile satılmakta, bu reçete eczanede alıkonulmakta ve eczacı tarafından tutulması zorunlu olan deftere kaydedilmektedir (normal reçete ile verilmesi gereken izlemeye tabi ilaçlar). Kodein miktarı 20 mg ve üzerinde ise ya da bu miktarın altında olmakla birlikte ilaca ilaveten “dionin” ve “fenobarbital” gibi maddeler içeriyorsa ilacın satışı kendinden kopyalı yeşil reçete ile gerçekleştirilebilmektedir (Asıcıoğlu, 2013). Bu kuralların sıkı bir şekilde uygulanıyor olmasının ülkemizde dezomorfin bağımlılığının yaygınlaşması açısından koruyucu olduğu ve bu kuralların esnetilmeden uygulamaya devam edilmesinin ve yeni gelişmelere göre gerekli değişikliklerin hızla yapılmasının dezomorfinin yaygınlaşması tehlikesine karşı önemli bir koruyucu olacağı söylenebilir.

Krokodil enjekte edilen alanlarda renk değişikliği ve deskuamasyon gibi bazı önemli deri bulguları oluşturmakta ve bu alandaki deri timsah derisini andıran bir görünüm almaktadır. Lezyonlar ilerlediğinde bu bölgede flebit, ülser, gangren ortaya çıkabilmektedir. Özellikle madde bağımlılığı ile ilgilenen başta klinisyenler ve dermatoloji uzmanları olmak üzere tüm hekimlerin bu deri bulgularını fark edebilmesi, bu maddenin erken tanınması ve hastanın tedaviye yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Krokodilin içeriğinin saptanmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte bu madde ile ilgili yapılabilen analizlerin hâlen yetersiz seviyede olduğu söylenebilir (Richter ve ark., 2016). Bu maddenin yaygınlaşmasının önlenmesi ve etkin mücadele edilebilmesi için klinik ve adli amaçlarla kullanılmak üzere biyolojik materyallerde aktif içeriğin ve kontaminantların hızlı, duyarlı, seçici ve maliyeti düşük testlerle ölçülmesine ve doğrulanabilmesine ihtiyaç vardır.

Extended Abstract

A New Danger in Our Midst: Krokodil (Desomorphine) Addiction*

İbrahim Karakaya¹
Cappadocia University

Abstract

The use of addictive synthetic substances is ever-increasing both in Turkey and throughout the world, and new substances are emerging over time. Just as these substances can be re-synthesized, they can also be in the form of known illicit and home-produced substances. Having the active ingredient of desomorphine, krokodil has been known for many years as an addictive synthetic substance whose illegal production and use has increased in recent years. As cases of krokodil use have been reported from many places in the world, especially from regions geographically close to Turkey, this substance must be viewed as a potential threat to the country. The aim of this study is to examine desomorphine in detail and to raise awareness of this substance among healthcare professionals, primarily those working in the area of addiction.

Keywords

Addiction • Desomorphine • Krokodil • Morphine • Codeine

* This is an extended abstract of the paper entitled “Etrafımızda dolaşan yeni tehlike: Krokodil (dezomorfin) bağımlılığı” published in *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*.

Manuscript Received: October 1, 2017 / **Accepted:** December 24, 2018 / **OnlineFirst:** February 25, 2019

Correspondence to: İbrahim Karakaya (MD, Assist. Prof.), Cappadocia University, Psychology Department, Ürgüp, Nevşehir 50400 Turkey. Email: dr.ikarakaya@hotmail.com

To cite this article: Karakaya, İ. (2019). A new danger in our midst: Krokodil (desomorphine) addiction. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 6, 7–23. <http://dx.doi.org/10.15805/addicta.2019.6.1.0030>

The production of new substances or the re-launch of old substances in the market by making changes to the production or usage methods are often seen in the field of addiction (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addictions [EMCDDA], 2011). Alongside the emergence of illicit home-produced substances in the last 15 years has been the increased spread of the use of these substances, one of which being desomorphine (Grund, Latypov & Harris, 2013; Thekkemuriyi, Gheevarghese, & Unnikrishnan, 2014). The name given to this substance among users is Krokodil, or Krok (Grund et al., 2013; Katselou, Papoutsis, Nikolaou, Spiliopoulou, & Athanaselis, 2014). This name is thought to have been given to the substance because of the green or black color alterations and scaling of users' skin, similar to that of crocodile skin or because of the emergence of α -Chlorocodide as an intermediary byproduct during production (Grund et al., 2013, Katselou et al., 2014). The severe skin lesions that form are generally caused by this flesh-eating heroin / flesh-rotting drug (Florez et al., 2017). It is also called poor man's heroin, as it is cheaper than and has a similar structure to heroin, or Russian magic, as usage started in Russia (Florez et al., 2017).

In 2017, krokodil came to the attention of the treatment team in the Sivas Alcohol and Substance Treatment and Education Centre (AMATEM) when a patient undergoing treatment for opiate addiction stated that he had been in places in Russia where this substance was used but that he had not taken it himself. The literature has case reports related to this substance from several countries with one study in Turkey by Sayar and Nurmedov (2014) drawing attention to this subject.

The aim of the current study is to examine this substance in detail, which has yet to become a severe threat in Turkey, and to draw the attention of all healthcare personnel to this substance, primarily those working in the field of addiction.

Extent of Use

After this substance was first used by certain individuals, reports primarily came from Siberia and other eastern Russian regions from 2002 onwards (Gahr et al., 2013). After a short time, reports emerged of its use in other rural areas of Russia and its neighboring countries (Ukraine, Georgia, Uzbekistan, and Kazakhstan; Grund et al., 2013; Piralishvili et al., 2013). The number of desomorphine users has shown a sharp increase since 2011 (Gahr et al., 2013). Of the 2.5 million substance addicts in Russia in 2011, 100,000 are estimated to be addicted to desomorphine. Approximately 30,000 are estimated to have died from desomorphine addiction in Russia in 2012 (Florez et al., 2017; Piralishvili et al., 2013).

Following these developments, Russia banned in 2012 the sale of drugs containing codeine, which are used in the production of desomorphine, from anywhere other than pharmacies (Gahr et al., 2013). Following the reports coming from Russia

and its neighboring countries, reports related to the use of this substance emerged in European countries such as Romania, Germany, Poland, the Czech Republic, France, Belgium, Switzerland, Norway and Spain (Escribano et al., 2016; Van Hout, 2014). Lately, cases have also been reported of its use in North and Latin America (Thekkemuriyi et al., 2014).

Chemical Structure and Properties

Desomorphine was first synthesized in 1932 in the USA, with a patent for production being obtained in 1934 (Small & Morris, 1933). The classic synthesis pathway of desomorphine is the formation of α -Chlorocodide after the reaction of codeine with thionyl chloride, followed by the transformation of α -Chlorocodide to desocodeine (dihydrodesoxycodine D). Afterward, desocodeine transforms to desomorphine through demethylation (Eddy & Howes, 1935; Small & Morris, 1933) (See Figure 1).

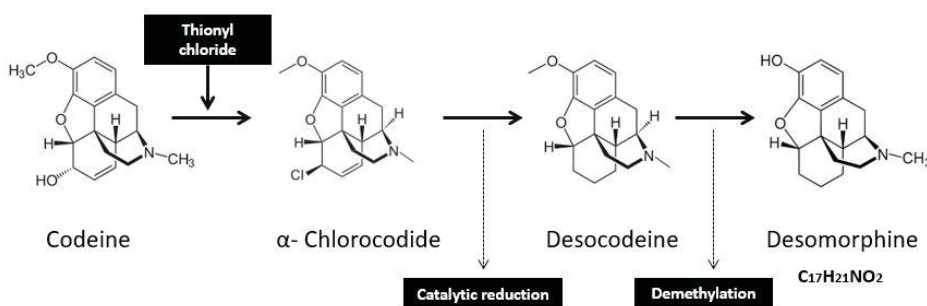


Figure 1. Synthesis of desomorphine from codeine

Desomorphine (C₁₇H₂₁NO₂) is the name commonly used for 4,5- α -Epoxy-17-methylmorphinan-3-ol, or dihydrodesoxymorphine-D. It is an opioid analogue and morphine derivative (reduction of the 6-hydroxyl group and 7th-8th carbons of morphine (Small & Morris, 1933) (see Figure 2). Like morphine and other alkaloids, desomorphine is a colorless organic base that can be easily crystallized. It has a stub of 271.35 g/mol, a melting point of 189°C, and a pKa value of 9.69 (Small & Morris, 1933). It can pass the blood-brain barrier and binds to opioid receptors in a way similar to the structure of other alkaloids in the phenanthrene structure (Gahr et al., 2013). Because of its free base, it has low water solubility (1.425 mg/L) at room temperature and dissolves rapidly in organic solvents such as acetone, ethyl acetate, and alcohol (Mosettig, Cohen, & Small, 1935).

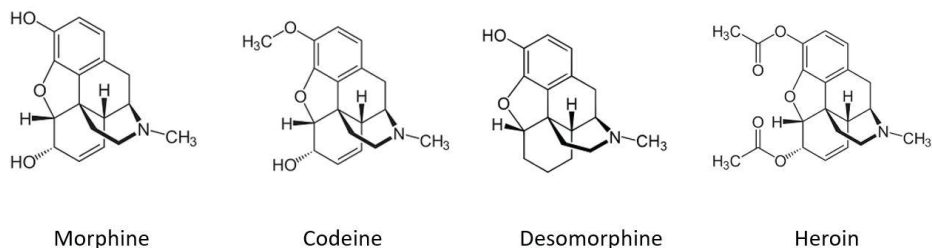


Figure 2. The structure of morphine, codeine, desomorphine and heroin

Street Production and Use

Krokodil is a substance easily produced from tablets containing codeine, generally in homes or illegal laboratories (Gahr et al., 2013). A total of 5-10 tablets containing codeine are boiled together with thinners such as paint thinner or petrol (generally containing zinc, lead, iron, and antimony), hydrochloric acid, iodine, and red phosphorus (obtained from the sides of matchboxes) (Florez et al., 2017). After this process, codeine transforms into two intermediary substances then into desomorphine (see Figure 1; Eddy & Howes, 1935; Florez et al., 2017). The substance produced at the end of this process what is known as krokodil (Gahr et al., 2013). In fact, the name krokodil is given to the mixture that contains iodine, phosphorus, and several heavy metals in addition to the main psychoactive agent, desomorphine (Gahr et al., 2013). As the above-mentioned processes are applied without any hygienic regulations, this mixture becomes dangerous as a chemical and high-risk in terms of infection. Without any filtration, this substance, together with all the foreign substances and heavy metals, is injected intravenously into the body (Florez et al., 2017; Gahr et al., 2013).

The Effects of Desomorphine

Desomorphine is a synthetic opiate that has been developed in the context of searching for a substance that has fewer side-effects like nausea, that is less addictive, and that develops lower tolerance as an alternative to morphine (Small, 1934). Like several other opiates, desomorphine has analgesic and sedative effects (Small, 1934). The sedative effect is approximately 15 times and the analgesic effect approximately 8-10 times greater than morphine (Duron, 2015). The effect has a rapid onset, but the half-life is shorter (Janssen, 1962).

Although the structure of desomorphine is similar to that of morphine, desomorphine is more lipophilic because of some differences in the chemical structure. This property facilitates passage through the blood-brain barrier and provides a rapid

effect (Janssen, 1962). Like other opioids, the effect is shown on the mu, kappa, and delta opioid receptors located throughout the whole body, which are especially dense in the brain, spinal cord, and gastrointestinal tract. In addition to its analgesic and sedative effect, other effects are created, such as muscle relaxation, changes in gastrointestinal movements, and euphoria, just as with other opioids (Duron, 2015). The reduced gastrointestinal motility and associated effect of creating constipation is greater than from morphine (Eddy & Howes, 1935). It has a greater toxic and much greater epileptogenic effect than that of morphine (Grund et al., 2013). Compared to morphine, the side effects of dizziness, nausea, and vomiting are less (Eddy & Howes, 1935; Gahr et al., 2013). When evaluated overall, the effect of desomorphine is rapidly lost, withdrawal symptoms and withdrawal syndrome form more rapidly, and greater respiratory depression is seen to form; thus, this drug is not considered to provide any advantage over morphine (Duron, 2015; Mosetting et al., 1935).

Despite these findings, preparates containing desomorphine were launched on the market as Permonid TM in Switzerland in 1940. Although it was withdrawn from the market in 1952, production continued until 1998. Currently, desomorphine is one of the substances under controlled production in several countries (Gahr et al., 2013).

The Toxic Effects of Desomorphine

Desomorphine is an opiate with the toxic effects of myosis, flushing, paresthesia, constipation, urinary retention, nausea, and vomiting, similar to the toxic effects of other opiates (Florez et al., 2017). Furthermore, allergic reactions, seizures, and respiratory depression are often seen in desomorphine toxicity, with death being associated with these effects (Grund et al., 2013). Desomorphine has been reported to be three times more toxic than morphine, and this is explained by its high fat solubility (Duron, 2015; Sargent & May, 1970). The respiratory depression effect is 10 times that of morphine (Duron, 2015), and the convulsant effect is more evident than in morphine (Sargent & May, 1970). Another effect of desomorphine is the inhibition of the cholinesterase enzyme in the plasma and the brain. Desomorphine is a stronger cholinesterase enzyme inhibitor than codeine and morphine, and this effect can cause the formation of severe neurological symptoms (Wright & Sabine, 1943).

The Addictive Effect of Desomorphine

Psychological and physical addiction, tolerance, and withdrawal syndrome develop as a result of repeated desomorphine use (Grund et al., 2013). The addiction is related to the mu opioid receptor's agonist effect (Nelson et al., 2010). Desomorphine's withdrawal symptoms and withdrawal syndrome are similar to those of morphine (Eddy & Howes, 1935). Although krokodil produced at home or on the streets is taken

orally, subcutaneously, or intramuscularly, the most common method is intravenously (De Boer, 2001). The onset of the effect is 15 seconds with intravenous use and 2-3 minutes with subcutaneous use; the duration of the effect is extremely short at 2-3 hours (Florez et al., 2017). Due to the short half-life, it is used at more frequent intervals in comparison with heroin, and this is an important factor increasing the expected risks (Gahr et al., 2013). The withdrawal effects from desomorphine are similar to those of heroin and can last for up to a month (Katselou et al., 2014). The euphoria effect that continues for 4-8 hours with heroin lasts for up to 1.5 hours with desomorphine. Heroin addicts have a mean life expectancy of 20 years, and this falls by 1-2 years for those addicted to desomorphine (Katselou et al., 2014).

The Effects on the Skin and Other Organs

Although the targeted substance in krokodil is desomorphine, several toxic substances and heavy metals are found in the prepared mixture, as well as the several polluting agents it contains. When injected into the body, all these particles and infectious agents, together with desomorphine, are mixed with the blood (Gahr et al., 2012b). This causes coronary artery damage systemic infections such as septicaemia, pneumonia. and meningitis and distant organ damage (Gahr et al., 2012b). These conditions facilitate the spread of hepatitis A, B, and C as well as HIV (Grund et al., 2013).

Due to the heavy metals contained in krokodil, skin and vascular problems develop around the injection area. These local lesions, which may be accompanied by ulcers and phlebitis, are observed as desquamation and color changes in the skin. With the progression of the lesion over time, the skin takes on a rough, scabbed appearance, suggestive of crocodile skin (Matiuk, 2014). Continuous use can cause the lesions to progress to muscle, cartilage, and bone damage, which can even result in gangrene and amputations (Grund et al., 2013; Thekkemuriyi et al., 2014). These effects are not side-effects of desomorphine but develop because of the by-products emerging from the production and residues, especially heavy metals (Gahr et al., 2012b; Gahr et al., 2013) (see Figure 3).

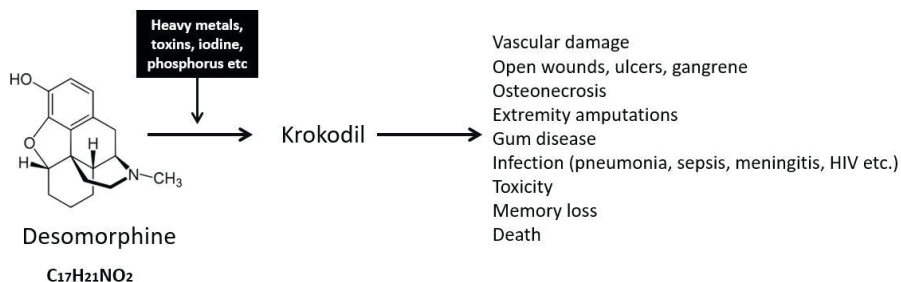


Figure 3. The Effects of Krokodil

In addition to local damage at the injection area, the chemicals contained in krokodil cause neurological, endocrinal, and distant organ damage (Gahr et al., 2012b). These effects are generally seen as motor and speech impairments, memory loss, personality changes, thyroid disorders, and liver and kidney damage (Grund et al., 2013). Widespread itching can be seen associated with krokodil use because of the generally toxic and corrosive by-products (Grund et al., 2013). Osteonecrosis of the jaw can be seen because of the phosphorus content and thyroid disorders associated with the iodine content (Poghosyan et al., 2014; Ruggiero et al., 2014). Exposure to lead can cause hematological, liver and kidney damage (Tian et al., 2013). Continuous exposure to petrol and paint thinners is known to lead to encephalopathy and neurological damage (Tsatsakis et al., 1997). Hallucinations and some psychotic symptoms associated with krokodil use may also occur (Lemon, 2013) (Figure 3).

Conclusion

The increase in the number of cases related to krokodil use in several parts of the world, especially in some countries geographically close to Turkey, suggests that this substance could be a significant threat to Turkey. Desomorphine is a strong substance that could be a potential alternative for heroin users who cannot access heroin or do not have the finances to do so. Availability is increased as home and street production is simple and cheap. Turkey currently has an increase in the heroin use, and the widespread use of heroin in economically poor regions increases the risks associated with this substance.

Another factor increasing its availability is the legal sale of certain drugs containing codeine, which is used in producing this substance. Therefore, many countries throughout the world have brought new restrictions related to the regulation of drugs containing codeine.

Nevertheless, regulations on the sale of preparates containing codeine vary from country to country (Eddy & Howes, 1935; Gahr et al., 2013). For many years, preparates containing codeine have been subject to different controls in Turkey depending on the amount of codeine. If the codeine content is under 15mg, the drug is sold by a prescription that is retained by the pharmacist and must be recorded (the normal monitoring process for prescription drugs). If the amount of codeine is over 20mg or even below this amount and the drug includes substances such as dionine or phenobarbitol, the sale is made with a duplicate green prescription (Asicioglu, 2013). The strict implementation of these regulations can be said to have protected Turkey from the spread of desomorphine addiction, and maintaining these rules without flexibility and rapidly implementing the necessary changes in accordance with the latest developments will be a significant protection against the danger of the spread of desomorphine.

Certain significant skin changes are created in the area where krokodil is injected, such as color changes and desquamation, and this area takes on an appearance resembling crocodile skin. Phlebitis, ulcers and gangrene can develop in this area when the lesions progress. That all physicians, primarily the clinicians dealing with substance addiction and dermatology specialists are able to recognize these skin findings is extremely important in respect of early substance diagnosis and treatment referral for the patient.

Although various studies have been conducted related to determining krokodil's contents, one can still state analyses made on this substance to be at an insufficient level (Richter et al., 2016). To prevent the spread of this substance and to be able to make effective interventions, the need exists for rapid, sensitive, selective and low-cost tests for being able to measure and confirm the active content and contaminants in the biological material to be used for clinical and forensic purposes.

Kaynakça/References

- Asıcıoğlu, F., Özcan, M., Saygılı S, Iraz, M., Okudan, M., & İlhan, L. (2013). Expert opinion on codeine and codeine containing drugs. *The Eurasian Journal of Medicine*, 27, 189–198.
- De Boer, D., Bosman, I. J., Hidvégi, E., Manzoni, C., Benkö, A. A., dos Reys, L. J., & Maes, R. A. (2001). Piperazine-like compounds: A new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Science International*, 121, 47–56.
- Duron, A. J. (2015). Krokodil-morphine's deadly derivative. *International Journal of Students' Research*, 4, 36–39.
- Eddy, N., & Howes, H. (1935). Studies of morphine, codeine and its derivatives x. desoxymorphine-c, desoxycodine-c and their hydrogenated derivatives. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 55, 257–267.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2011). *Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the decision on new psychoactive substances*. Luxembourg: Publications Office of Council the European Union.
- Escribano, A. B., Beltrán Negre, M. T., Calvo Orensa, G., Carratalá Monfort, S., Arnau Peiró, F., Meca Zapatero, S., & Haro Cortés, G. (2016). Orally ingestion of krokodil in Spain: Report of a case. *Adicciones*, 8(4), 242–245.
- Florez, D. H., Dos Santos Moreira, A. M., da Silva P. R., Brandão, R., Borges, M. M., de Santana, F. J., & Borges, K. B. (2017). Desomorphine (Krokodil): An overview of its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis. *Drug Alcohol Depend*, 173, 59–68.
- Gahr, M., Freudenmann, R. W., Hiemke, C., Gunst, I. M., Connemann, B. J., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2012). Krokodil-Revival of an old drug with new problems. *Substance Use & Misuse*, 47, 861–863.
- Gahr, M., Freudenmann, R. W., Hiemke, C., Gunst, I. M., Connemann, B. J. & Schönfeldt-Lecuona, C. (2013). Desomorphine goes “crocodile”. *Journal of Addictive Diseases*, 31(4), 407–412.
- Grund, J. P. C., Latypov, A., & Harris, M. (2013). Breaking worse: The emergence of krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia. *International Journal of Drug Policy*, 24, 265–274.
- Janssen, P. A. J. (1962). A review of the chemical features associated with strong Morphine - like activity. *British Journal of Anaesthesia*, 34, 260–268.

- Katselou, M., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2014). A Krokodil emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug. *Life Sciences*, 102, 81–87.
- Lemon, T. I. (2013). Homemade heroin substitute causing hallucinations: Scientific letter. *African Journal of Psychiatry*, 16, 411.
- Matiuk, D. M. (2014). Krokodil: A monstrous drug with deadly consequences. *Journal of Addiction Medicine*, 1–14.
- Mosettig, E., Cohen, F., & Small, L. (1935). Desoxycodine studies. III. The constitution of the so-called α -dihydrodesoxycodine: Bis-dihydrodesoxycodine. *Journal of the American Chemical Society*, 55, 793–801.
- Nelson, L. S., Lewin, N. A., Howland, M. A., Hoffman, R., Goldfrank, L., & Flomenbaum, N. (2010). *Goldfrank's toxicologic emergencies* (9th ed.). New York, NY: McGraw-Hill Professional.
- Piralishvili, G., Gamkrelidze, I., Nikolaishvili, N., & Chavchanidze, M. (2013). Needs assessment and treatment compliance at state opioid substitution treatment programs in Georgia. *Georgian Medical News*, 2, 8–32.
- Poghosyan, Y. M., Hakobyan, K. A., Poghosyan, A. Y., & Avetisyan, E. K. (2014). Surgical treatment of jaw osteonecrosis in Krokodil drug addicted patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42, 1639–1643.
- Richter, L. H., Kaminski, Y. R., Noor, F., Meyer, M. R., & Maurer, H. H. (2016). Metabolic fate of desomorphine elucidated using rat urine, pooled human liver preparations, and human hepatocyte cultures as well as its detectability using standard urine screening approaches. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408, 6283–6294.
- Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 527–534.
- Sargent, L. J., & May E. L. (1970). Agonists-antagonists derived from desomorphine and metopon. *Journal of Medicinal Chemistry*, 13, 1061–1063.
- Sayar, G. H., & Nurmedov, S. (2014). Dezomorfin (Krokodil) bağımlılığı. *Bağımlılık Dergisi*, 15, 156–158.
- Small, L. F. (1934). Morphine derivatives and processes for its preparation. *US Patent 1980972*.
- Small, L. F., & Morris, D. E. (1933). The desoxymorphines. *Journal of the American Chemical Society*, 55, 2874–2885.
- Thekkemuriyi, D., Gheevarghese, J. S., & Unnikrishnan, P. (2014). 'Krokodil' A designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. *The American Journal of Medicine*, 127, 50–62.
- Tian, L., Zheng, G., Sommar, J. N., Liang, Y., Lundh, T., Broberg, K. ... Bergdahl, I. A. (2013). Lead concentration in plasma as a biomarker of exposure and risk: And modification of toxicity by delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism. *Toxicology Letters*, 221, 102–109.
- Tsatsakis, A. M., Dolapsakis, G., Troulakis, G., Christodoulou, P., Relakis, K., Trikilis, N., & Michalodimitrakis, M. N. (1997). Fatal and non-fatal outcome by accidental intoxication with paint thinner. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 4, 133–138.
- Van Hout, M. C. (2014). Kitchen chemistry: A scoping review of the diversionary use of pharmaceuticals for non-medicinal use and home production of drug solutions. *Drug Testing and Analysis*, 6, 778–787.
- Wright, C. I., & Sabine, J. C. (1943). The inactivation of cholinesterase by morphine, dilaudid, codeine and desomorphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 78, 375–385.