

Opioid Kullanım Bozukluğunun Tedavisinde Naltrekson İmplantı ve Oral Buprenorfin-Naloksonun Karşılaştırılması: Retrospektif Kohort Çalışması

Comparison of Naltrexone Implant and Oral Buprenorphine Naloxone in The Treatment of Opioid Use Disorder: A Retrospective Cohort Study

Öğuz PEKER¹, İrem PEKER², Ali ÇAYKÖYLÜ³

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, opioid kullanım bozukluğunun (OKB) sürdürüm tedavisinde oral buprenorfin-nalokson (BN-NX) ve naltrekson implant (XR-NTX) kullanan hastaların ayık kalma süresini ve relaps riskini karşılaştırmak ve relaps riski ile bazı sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: 2021 ile 2023 yılları arasında OKB için tedavi edilen 284 hastanın tıbbi kayıtları, sosyodemografik ve klinik özellikleri incelendi. Sürdürüm tedavisi olarak BUP-NX (107 hasta) veya XR-NTX (177 hasta) kullananlarda relaps riski ve ayık kalma süresi retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası ayık kalma süresi, BN-NX grubunda XR-NTX grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,01$). Bir yıl içindeki relaps zamanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark vardı (BN-NX: 5,6 ay, XR-NTX: 6,6 ay) ($p=0,026$). Cox regresyon analizine göre, madde kullanımına başlama yaşı, en uzun süreli ayık kalma süresinin artışı ve XR-NTX tedavisinin kullanılması relaps riskini azaltırken, yatarak tedavi sayısı ve en uzun süreli ayık kalma süresinin relaps açısından olumsuz etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları, OKB'de relapsı önlemede XR-NTX'nin BN-NX'den daha etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, denetimli serbestlik, madde kullanımına başlama yaşı, çoklu madde kullanımı, yatarak tedavi sayısı ve en uzun süreli ayık kalma süresinin relaps açısından olumsuz etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Buprenorfin-nalokson, naltrekson implant, opioid kullanım bozukluğu, relaps, sürdürüm

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to compare the duration of abstinence and relapse risk of patients using oral buprenorphine-naloxone (BN-NX) and naltrexone implants (XR-NTX) in the maintenance treatment of opioid use disorder (OUD), and to examine the relationship between relapse risk and some sociodemographic and clinical features.

Methods: Medical records, sociodemographic and clinical characteristics of 284 patients treated for OUD between 2021 and 2023 were retrospectively evaluated in terms of relapse risk and abstinence duration with BUP-NX (107 patients) or XR-NTX (177 patients) as maintenance therapy.

Results: Post-treatment abstinence duration was significantly lower in the BN-NX group than in the XR-NTX group. ($p=0.01$). There was a statistically significant difference between the groups (BN-NX: 5.6

months, XR-NTX: 6.6 months) in terms of relapse times within 1 year ($p=0.026$). According to Cox regression analysis, it was concluded that the increase in the age of onset of drug use, the increase in the longest period of abstinence and the use of XR-NTX treatment reduced the risk of relapse, while the increase in the number of inpatient treatments, probation and multiple substance use increased the risk of relapse.

Conclusion: The findings of our study show that XR-NTX may be more effective than BN-NX in preventing relapse in OUD. In addition, it was concluded that probation, age of onset of substance use, multiple substance use, number of inpatient treatments and longest period of abstinence were predictive factors in terms of relapse.

Keywords: Buprenorphine-naloxone, maintenance, naltrexone implant, opioid use disorder, relapse

Cite this article as: Peker O, Peker İ, Çayköylü A. Opioid Kullanım Bozukluğunun Tedavisinde Naltrekson İmplantı ve Oral Buprenorfin-Naloksonun Karşılaştırılması: Retrospektif Kohort Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2025;62:125–130.

GİRİŞ

Opioid kullanım bozukluğu (OKB), giderek yaygınlaşan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu bozukluğun ciddi işgücü ve ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Birleşmiş Milletler Dünya Uyuşturucu Raporu 2023'e göre, 2021'de tahmini 60 milyon kişi opioid kullanmıştır (1). Opioid kullanım bozukluğu %1,5–2 oranında ölüm oranı ile ilişkilidir ve bu oran diğer madde kullanım bozukluklarına göre daha yüksektir (2).

Türkiye'de madde kullanımının yaygınlığı artmaktadır. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi (TÜBİM) Türkiye Uyuşturucu Raporu 2021, madde kullanımının Türkiye'de genç nüfus ile ilişkili önemli bir sorun olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, TÜBİM'in bir çalışması, Türkiye'de madde kullanımının yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %3 olduğunu göstermiştir (3). Türkiye'de bir bağımlılık merkezine

Öne Çıkan Noktalar

- Opioid kullanım bozukluğunda relapsı önlemede, XR-NTX BN-NX'den daha etkilidir.
- Ayık kalma süresi, BN-NX'de XR-NTX'e göre anlamlı derecede daha düşüktür.
- Bir yıl içinde, BN-NX'te relaps XR-NTX'e göre daha erken meydana geldi.
- Opioid başlangıç yaşı ve en uzun ayık kalma süresi arttıkça relaps riski azalır.
- Yatış sayısı, denetimli serbestlik ve ek madde kullanımı relaps riskini artırır.

başvuran 4990 hasta ile yapılan yakın tarihli bir çalışmada, hastaların yaklaşık dörtte üçünün (%72,7, n=2847) birden fazla madde kullandığı, %22,3'ünün (n=872) ise yalnızca eroin kullandığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu hastaların %20,4'ü intravenöz maddeler kullanırken, %38,1'i steril olmayan şırıngaları paylaşmaktadır (4).

Opioid kullanım bozukluğu yönetiminde kullanılabilir etkilili bir yöntem, yerine koyma tedavisidir. Bu amaçla, mu opioid reseptör agonistleri olarak buprenorfin (kısmi agonist) veya metadon (tam agonist) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Türkiye'de, yerine koyma tedavisi için kullanılan tek onaylı oral preparat buprenorfin/nalokson kombinasyonudur. Yerine koyma tedavileri, yasadışı opioid kullanımını, yüksek doz opioid ölümlerinin olasılığını ve enjeksiyonla ilişkili sorunların risklerini azaltmada önemli avantajlara sahiptir. Ancak, hastalarda fiziksel bağımlılığın devam etmesi ve bu ilaçların kötüye kullanım potansiyeli gibi önemli dezavantajlar da bulunmaktadır (5).

Opioid reseptör (kısmi) agonistlerinin yanı sıra, naltrekson (NTX) ve nalmeferin gibi opioid reseptör antagonistleri de OKB tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin buprenorfin/nalokson (BN-NX) ile karşılaştırıldığında en önemli avantajı kötüye kullanım potansiyelinin olmamasıdır. Ancak, oral formlarda düşük tedavi uyumu ve etkinlik süresinin kısa olması gibi sorunlar bu amaçla kullanılmalarını sınırlamaktadır (6). Sekiz haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın bulgularına göre, uzatılmış salımlı NTX (XR-NTX) ile tedavi edilen hastaların plaseboya göre daha az opioid tüketimi deneyimlediği gözlemlenmiştir (7).

OKB'de başlıca zorluklardan biri, kısa süreli ayık kalma ve yüksek relaps oranıdır. Araştırmalar, erkek cinsiyet, işsizlik, opioid kullanımına erken başlama, uzun süre ve sürekli opioid kullanımı, çoklu madde kullanımı, zayıf psikososyal işlevsellik ve yasal sorunların kısa süreli ayık kalma süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8). BN-NX ve XR-NTX tedavilerinin benzer ayık kalma süresi olduğunu öne süren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, bazıları da XR-NTX ile daha uzun bir ayık kalma süresi bildirmektedir (9-11). Buna karşın, başka bir çalışma BN-NX tedavisinin XR-NTX'e göre daha uzun bir ayık kalma süresine yol açtığı sonucuna varmıştır (12).

BN-NX ve XR-NTX tedavilerinin ayık kalma ve relaps oranları üzerindeki etkilerini karşılaştırmak konusunda mevcut literatür sınırlı bilgi sunmaktadır ve bu da tutarsız bulgulara yol açmaktadır. BN-NX ve XR-NTX gibi bu iki tedavi yöntemi OKB hastaları arasında yaygın olarak kullanılmakta olup, farklı farmakodinamik ve farmakokinetik profillere sahiptir. Bu nedenle, etkinlik ve güvenilirliklerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için ek araştırmaların yapılması gereklidir. Bu çalışmanın amacı, OKB hastalarında XR-NTX ve BN-NX tedavilerinin etkinliğini

değerlendirmek ve tedavi başarısının potansiyel belirleyicilerini belirlemektir. XR-NTX'in BUP-NX'e göre daha düşük relaps riski ve daha uzun relaps süresi ile birlikte daha uzun bir opioid ayık kalma süresi ile ilişkili olacağını öngörmekteyiz. Ayrıca, madde kullanımına erken başlama, çoklu madde kullanımı, kısa ayık kalma süresi ve denetimli serbestlik gibi faktörlerin relaps riskini artıracaklarını varsaymaktayız.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Örneklem

Bu araştırma, Ocak 2021 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında tedavi için Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran OKB hastalarının tıbbi dosyalarının retrospektif analizi ile gerçekleştirilmiştir. Başlangıç örnekleminde BN-NX grubunda 152, XR-NTX grubunda ise 217 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar yatarak detoksifikasyon tedavisini tamamlamış ve idame tedavisi için uygun bulunmuştur. Taburcu olduktan sonra düzenli takiplerine katılmayan, yatarak tedavi gören BN-NX kullanan 45 ve XR-NTX kullanan 40 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tıbbi dosyalarında eksik bilgi bulunan 47 BN-NX ve 43 XR-NTX hastasının bilgileri, hasta ve yakınlarının kayıt sistemindeki telefon numaraları aranarak tamamlanmıştır. Sonuç olarak, nihai örneklem XR-NTX grubunda 177 ve BN-NX grubunda 107 hastadan oluşmuştur.

Detoksifikasyon sonrası idame tedavisi için BN-NX veya XR-NTX başlatan ve yeniden kontrol için başvuran hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Buprenorfin/naloksonun başlangıç dozu 2 mg/0,5 mg veya 4 mg/1 mg'dir. Detoksifikasyon tedavisinde günlük doz, hastanın yoksunluk belirtilerine göre ayarlanır ve günde maksimum 16 mg/4 mg'a kadar çıkarılabilir. Naltrekson implantı, her üç ayda bir subkutan olarak uygulanan ve 1000 mg naltrekson içeren uzun etkili bir formülasyondur. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, çalışma durumu vb.), klinik özellikleri (en uzun ayık kalma süresi, dozlar, alınan tedavi sayısı vb.) ve seçilen idame tedavisi altında ayık kalma süreleri değerlendirilmiştir. Ayık kalma süresi, idame tedavisinin başlangıcından ilk opioid alımına kadar olan süre olarak hesaplanmıştır. İdame tedavisi, idrarda opioid negatifliği sağlandıktan ve klinik yoksunluk belirtileri tamamen ortadan kalktıktan sonra başlatılmıştır. İdame tedavi planı, hastanın klinik durumu, yaşam koşulları ve önceki tedavi girişimleri dikkate alınarak, hasta ve doktor arasında iş birliği ile seçilmiş ve tedaviler hakkında tarafsız bilgi sağlanmıştır. BN-NX tedavisi ile birden fazla başarısız girişimde bulunan hastalara XR-NTX tedavisi önerilmiş ve nihai seçim hastaya bırakılmıştır. Relaps dönemi belirlenirken, hastaların idame tedavisi sırasında AMATEM polikliniğine başvurduklarında verdikleri idrar örnekleri incelenmiş ve opioid pozitifliği tespit edildiğinde remisyonun sona erdiği kabul edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; DSM-5'e göre doğrulanmış opioid kullanım bozukluğu tanısı, yatarak detoksifikasyonu başarıyla tamamlama, hastanede yatarken BN-NX veya XR-NTX idame tedavisi görme, 18 yaş ve üzerinde olma ve klinik olarak normal fonksiyonlara sahip olmayı içermektedir. Hariç tutma kriterleri arasında nörolojik bozukluk öyküsü, zihinsel bozukluk ve belirgin bilişsel bozukluk yer almaktadır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun etik protokolüne uygun olarak yürütülmüş ve Üniversite Hastanesi (Harran Üniversitesi) Etik Kurulu tarafından HRÜ/23,11,06 karar numarası ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrekler açıklığı, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Verilerin dağılım özelliklerine bağlı olarak, sürekli değişkenler için Student's t-testi, Mann-Whitney U testi, ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri, kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Tedavi grupları arasındaki sağkalım sürelerini karşılaştırmak için Kaplan-Meier yöntemi

kullanılmıştır. Bir yıllık relaps riskini etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla Cox regresyon analizi yapılmıştır. Tüm analizlerde, istatistiksel anlamlılık için eşik değeri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

107'si BN-NX ve 177'si XR-NTX tedavisi alan toplam 284 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. BN-NX grubundaki hastaların yaşları, XR-NTX grubundakilerden anlamlı derecede daha yüksekti. Gruplar arasında çalışma durumu ve medeni durum açısından anlamlı bir fark vardı.

Grupların diğer sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

BN-NX grubundaki hastaların hastaneye yatış sayısı, XR-NTX grubundaki hastalardan anlamlı derecede daha düşüktü. BN-NX grubundaki hastaların tedavi sonrası ayık kalma süresi, XR-NTX grubundaki hastalarinkine karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha kısaydı (Tablo 2).

Çalışmaya dâhil edilen olguların %22,2'si (n=63) bir yıl boyunca remisyonda kaldı. Bir yıllık remisyon oranları BN-NX grubunda %17,8

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		BN-NX (n=107)		XR-NTX (n=177)		p
		n	%	n	%	
	Yaş, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	29,3 \pm 5,0 29,0 (20,0-45,0)		28,1 \pm 5,4 27,0 (3,0-48,0)		0,04 *
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	60	56,1	138	78,0	<0,001 **
	Düzenli iş	30	28,0	27	15,3	
	Düzensiz iş	17	15,9	12	6,8	
Medeni Durum	Bekar	52	48,6	112	63,3	0,002 **
	Evli	54	50,5	55	31,1	
	Boşanmış	1	0,9	10	5,6	
Eğitim Durumu	İlkokul	40	37,4	66	37,3	0,886 **
	Ortaokul	61	57	103	58,2	
	Okula gitmemiş	6	5,6	8	4,5	
Denetimli Serbestlik	Evet	83	77,6	136	76,8	0,887 **
	Hayır	24	22,4	41	23,2	

* Mann-Whitney U test, ** Ki-kare analizi uygulandı.

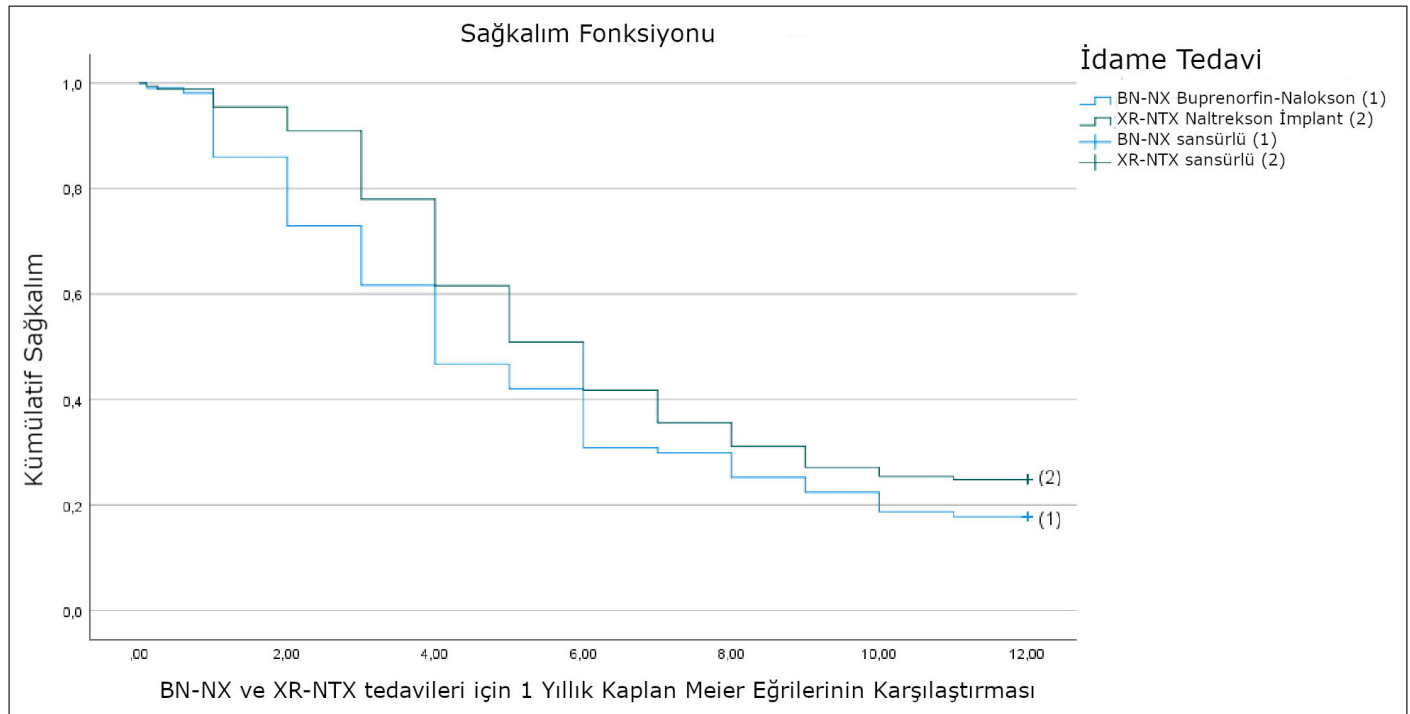
BN-NX: buprenorfin-nalokson, p: Anlamlılık düzeyi, XR-NTX: uzatılmış salımlı naltrekson.

Tablo 2. Grupların opioid kullanım özellikleri ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılması

		BN-NX (n=107)		XR-NTX (n=177)		p
		n	%	n	%	
Çoklu madde kullanımı	Metamfetamin	71	66,4	123	69,5	0,937 **
	Esrar	4	3,7	7	4,0	
	Metamfetamin+Esrar	13	12,1	18	10,2	
	Yok	19	17,8	29	16,4	
Kullanım sıklığı	Hergün	102	95,3	166	93,8	0,585 **
	Haftada 3-5 gün	5	4,7	11	6,2	
	Doz, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	2,0 \pm 1,7 1,5 (0,5-10,0)		2,2 \pm 1,7 2,0 (0,5-15,0)		0,076 *
	Madde Başlangıç Yaşı, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	17,7 \pm 3,9 18,0 (10,0-42,0)		17,0 \pm 3,1 17,0 (10,0-28,0)		0,167 *
İntravenöz Kullanım	Evet	19	17,8	42	23,7	0,235 **
	Hayır	88	82,2	135	76,3	
Ayaktan tedavi	Evet	77	72,0	140	79,1	0,170 **
	Hayır	30	28,0	37	20,9	
	Yatarak Tedavi Sayısı, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	2,1 \pm 1,3 2,0 (1,0-7,0)		2,5 \pm 1,5 2,0 (1,0-9,0)		0,014 *
	Madde Kullanım Süresi (yıl), Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	8,1 \pm 3,4 8,0 (1,5-18,0)		8,0 \pm 3,3 8,0 (2,0-20,0)		0,780 *
	En Uzun Süreli Ayık Kalma (ay), Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	11,6 \pm 13,3 7,0 (0-60,0)		10,6 \pm 9,9 7,0 (0,4-60,0)		0,295 *
	Tedavi Sonrası Ayık Kalma (ay), Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	7,7 \pm 9,7 4,0 (0,1-60,0)		8,1 \pm 6,6 6,0 (0,1-29,0)		0,01 *
	Sürdürüm BN-NX Ortalama Doz, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	9,7 \pm 3,2 8,0 (2,0-16,0)		-		-
	İmplantlar, Ortalama \pm SS Medyan (Min-maks)	-		1,6 \pm 1,0 1,0 (1,0-8,0)		-

* Mann-Whitney U test, ** Ki-kare analizi uygulandı.

BN-NX: buprenorfin-nalokson, p: Anlamlılık düzeyi, XR-NTX: uzatılmış salımlı naltrekson.



Şekil 1. BN-NX ve XR-NTX tedavisi alan hastalar için karşılaştırmalı bir yıllık Kaplan-Meier grafiği.

Tablo 3. Bir yıllık takip süresinde relaps riskinin öngörücü faktörleri

	B	SE	Wald	p	HR
Denetimli Serbestliğin Varlığı (ref=yok)	0,605	0,184	10,801	0,001	1,831
Madde Başlangıç Yaşı	-0,055	0,023	5,935	0,015	0,946
Çoklu Madde Kullanımı (ref=yok)	0,444	0,203	4,790	0,029	1,559
Yatarak Tedavi Sayısı	0,119	0,049	5,979	0,014	1,126
En Uzun Süreli Ayık Kalma	-0,023	0,007	9,612	0,002	0,977
Süzdürüm Tedavisi (ref=BN-NX)	-0,438	0,142	9,528	0,002	0,645

BN-NX: buprenorfin-nalokson, B: regresyon katsayısı, HR: hazard oranı, p: anlamlılık düzeyi, ref: referans, SE: standart hata.

(n=19) ve XR-NTX grubunda %24,9 (n=44) olarak bulundu (Şekil 1). Kaplan-Meier analizine göre, BN-NX ve XR-NTX gruplarında bir yıl içindeki ortalama relaps süreleri sırasıyla 5,6 ay ve 6,6 ay olarak bulundu. Bir yıl içindeki relaps süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Cox regresyon analizine göre denetimli serbestliğin varlığı, madde kullanımına başlama yaşı, çoklu madde kullanımı, yatarak tedavi sayısı, en uzun süre ayık kalma süresi ve idame tedavisi tercihi relaps riskini etkilemektedir. Madde kullanımına başlama yaşının artması, en uzun süre ayık kalma süresi ve XR-NTX tedavisinin kullanılması relaps riskini azaltırken, yatarak tedavi sayısının artması, denetimli serbestlik ve çoklu madde kullanımı relaps riskini artırmaktadır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Opioid kullanım bozukluğundaki farmakolojik tedavi seçenekleri alandaki gelişmeleri yansıtabilecek şekilde sürekli olarak gelişmektedir. Tedavi seçenekleri genellikle ikiye ayrılır: maddenin hedefini bloke etmek (antagonist tedavi) ve maddenin etkilerini taklit etmek (agonist tedavi) (13). Türkiye'de agonist tedavi için kullanılan birincil ajan, intravenöz kötüye kullanım riskini azaltmak için eklenen opioid antagonisti nalokson ile oral kombinasyon halinde bulunan buprenorfin'dir. Ek olarak, Türkiye'de opioid antagonisti olarak oral, enjeksiyon ve implant formulu

naltrekson tedavisi kullanılmaktadır. Uyumluluk sorunları nedeniyle, oral naltreksonun etkinliği sınırlı kalmış ve klinik uygulamada naltrekson enjeksiyonlarının (1 ay süren) ve implant formlarının (3 ay süren) kullanılmasına yol açmıştır (14).

Bu çalışmanın sonuçları, XR-NTX'in bir yıllık remisyon ve daha düşük ortalama relaps süresi elde etmede BN-NX tedavisine göre önemli ölçüde daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Replasman tedavisi OKB'de en yaygın ve etkili tedavi yöntemidir. Fakat, tedavilerini gizli tutmayı tercih eden OKB tanısı almış hastalarda, reçeteler için sık sık ayakta tedavi kliniği ziyaretleri ve her reçeteden önce zorunlu idrar örnekleri gereksinimi, agonist tedavilerinin beklentileri tam olarak karşılamayabileceği endişelerini gündeme getirmektedir (15,16). İmplantlar veya depo naltrekson gibi ilaç formları hastaların sık sık yatarak tedavi görmeden günlük hayata yeniden entegre olmalarını sağlayarak sosyal etkileşimleri olumlu yönde etkilemektedir. İmplant formunun psikolojik etkileri (örneğin, ameliyat gerektirmesi, elle tutulabilmesi, uzun süreli etkisi, "çip" adıyla yaratılan plasebo etkisi) tedavi başarı oranlarını artırabilir. Ayrıca, hastaların oral naltrekson ve agonist tedavilerini unutması veya almayı reddetmesi konusunda endişeler vardır. Naltreksonun implant formu, agonistlerle ilişkili uyumsuzluk, unutkanlık ve aşırı doz riski gibi sorunları ele almaktadır. Klinik çalışmalarda naltreksonun geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha etkili olduğu ve naltrekson implantlarının opioid kullanımını azaltmada geleneksel oral agonist tedavilere ve plaseboya

göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Gözlemler, naltrekson alan hastaların opioidle ilişkili uyarıların varlığında daha az uyuşturucu isteği yaşadığını göstermektedir. Muhtemelen bunun nedeni, opioid etkilerini bilinçli düzeyde deneyimlemelerinin mümkün olmayacağını farkında olmalarıdır (mu reseptör antagonisti etkisi nedeniyle) (19,20). XR-NTX ayrıca bu farkındalığı daha uzun bir süre sağlayabilir ve kişinin maddeden daha uzun süre uzak kalmasına olanak tanıyabilir. Bir çalışma, aşermenin yüksek şiddette olmasının nüksetmeyi belirlemede önemli bir faktör olduğunu bulmuştur (21). Sonuç olarak, XR-NTX'in hastalar üzerindeki olumlu psikolojik etkisi, benzersiz farmakodinamik özellikleri, sık ayaktan hasta takiplerine olan ihtiyacın azalması, aşermede belirgin azalma, günlük ilaç gereksiminin olmaması, kötüye kullanım riskinin olmaması ve toplumsal damgalanmanın azalması gibi avantajları, relaps riskini azaltabilir ve remisyon süresini uzatabilir.

Türkiye, 2005 yılından bu yana uyuşturucu ve/veya uyarıcı madde suçlarından hüküm giymiş bireyler için tedavi ve denetimli serbestlik rejimi uygulayarak, onların sosyal ağları içerisinde kalmalarını ve destek sistemlerine erişmelerini sağlamaktadır (22). Denetimli serbestlik altındaki hastalarda tedaviye olan güven eksikliği, tedaviye yetersiz bağlılığa yol açabilir. Bu yetersiz motivasyon ve bağlılık, tedaviyi bırakma, relaps ve diğer olumsuz sonuçların yaygın bir nedenidir (23). Üstelik araştırmalar, denetimli serbestlik altındaki bireylerin geçmiş yıllarda opioid kullanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve bunun da relaps için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (24). Denetimli serbestlik altındaki bireylerin tedaviye yönelik bakış açısı, düşük içsel motivasyonları ve geçmiş yıllarda opioid kullanma olasılığının daha yüksek olması relaps riskini artırabilir. Benzer şekilde, bu çalışmada denetimli serbestlik geçmiş olan bireylerde relaps riskinin arttığı sonucuna varılmıştır.

Madde kullanımına başlama yaşı, opioid kullanım bozukluğu olan bireylerde relaps riskini etkileyen kritik bir faktördür. Araştırmalar, daha erken yaşta madde kullanımına başlamanın, opioid bağımlıları arasında relaps olasılığının daha yüksek olmasıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir (25,26). Özellikle ilk madde kullanım yaşı küçük olan bireylerin madde kullanmaya başlama oranının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (25). Öte yandan, mevcut yaş relapsa karşı koruyucu bir faktör olarak belirlenmiştir; daha yaşlı bireyler, yasa dışı opioid kullanımından daha uzun süreli ayık kalma dönemleriyle olumlu bir ilişki göstermektedir (27). Bu çalışma literatürde olduğu gibi, erken yaşta madde kullanımının relaps riskini artırdığı sonucuna varmıştır.

Bu çalışmanın bir diğer sonucu, yatarak tedavi sayısındaki artışın relaps riskini artırdığıdır. Erk ve Fırat'ın (2020) araştırması daha az yatarak tedavi gören bireylerin tedavi başarısı konusunda daha olumlu bir algıya sahip olma eğiliminde olduğunu göstermektedir (28). Buna karşılık, artan hastaneye yatış sayısı, olumsuz tutum ve algılara yol açabilir ve bu durum tedavi başarısını öngören faktörleri olumsuz yönde etkileyebilir. Bu da tedavi motivasyonunu azaltabilir ve relaps riskini artırabilir.

Bu çalışmada, katılımcıların çoğunluğunun birden fazla madde kullandığı bulunmuştur. Ayrıca, birden fazla madde kullanımının relaps riskini artırdığı ortaya konmuştur. Genellikle çoklu madde kullanımı olarak adlandırılan bu durum, OKB olan bireylerde relaps için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (29). Çoklu madde kullanan OKB'li bireylerin, opioid kullanım bozukluğu tedavisinin ardından nüksetme olasılığı daha yüksektir (30). Bu durum özellikle bireylerin opioid kullanım bozuklukları için tedavi gördükten sonra bile uyarıcı kullanmaya devam ettiği durumlarda belirgindir ve potansiyel olarak OKB'de relaps olasılığının daha yüksek olmasına yol açabilir (31). Bu çalışmada, en çok tercih edilen ek maddenin metamfetamin olduğu gözlemlenmiştir. Başka bir retrospektif çalışma, ek madde kullanımının tedaviyi bırakma oranlarının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (32).

Bu çalışmadaki bir başka önemli bulgu, ayık kalma süresinin artmasıyla relaps riskinin azalmasıdır. Opioid kullanım bozukluğunda, ayık kalma süresi ile relaps riski arasındaki ilişkiyi anlamak ve yönetmek, bu kronik ve tekrarlayan durumu anlamının ve yönetmenin önemli bir parçasıdır. Araştırmalar, ayık kalma süresinin opioid bağımlılığında relaps riskinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Metadon ile tedavi edilen opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda relapsın öngörücüleri üzerine yapılan bir çalışmada, mevcut yaşın opioid kullanımından ayık kalma süresiyle pozitif olarak ilişkilendirildiği ve relaps karşısında koruyucu bir faktör olarak işlev gördüğü bulunmuştur (27). Ayrıca, önceki çalışmalar, beş yıllık opioid ayıklığının relaps olasılığının azalması için iyi bir gösterge olduğunu ve relapsı önlemede sürdürülebilir ayıklığın önemini vurgulamıştır (33).

Literatür taraması, BN-NX ve XR-NTX'in etkinliğini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan biri, enjeksiyon kullanan OKB hastalarında opioid relapsını azaltmada XR-NTX ve BUP-NX'nin benzer şekilde etkili olduğunu göstermiştir (9). Çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü başa bir çalışma ise XR-NTX ve BUP-NX'nin opioid relapsını önlemedeki etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışma, her iki müdahalenin de opioid relapsını önlemede etkili olduğunu, iki tedavi arasında anlamlı fark olmadığını bulmuştur (34). Bu, hem XR-NTX hem de BUP-NX'nin OKB yönetiminde değerli seçenekler olabileceğini ve klinisyenlere bireysel hasta ihtiyaçları ve tercihlerine dayalı seçenekler sunduğunu göstermektedir. Erdogan ve ark. (2021) tarafından yapılan başka bir çalışma, BUP-NX'nin OKB'de relapsı önlemede XR-NTX'den daha etkili olabileceğini bulmuştur (12).

Çalışmamızın önemi, OKB'de bu ilaçların etkinliğini karşılaştıran literatürdeki az sayıda değerli çalışmalardan biri olmasıdır. Çalışmanın güçlü yönleri, gerçek yaşam tedavi verilerinde bu etkinliği incelemesi, potansiyel olarak karıştırıcı değişkenleri kontrol etmesi, çalışmanın uzunlamasına tasarımı ve hastaların relaps riski açısından sosyodemografik, klinik değişkenleri ve opioid kullanım özelliklerini değerlendirmesidir. Araştırmamızın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın retrospektif tasarımı rastgele atamayı engellemiştir. İkinci olarak, hastaların relaps nedenleri (ilaç yan etkileri, aşerme vb.) spesifik olarak bilinmemektedir. Üçüncüsü, çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle önceki tedavi girişimlerine ilişkin veri eksikliği, çoklu madde kullanımının devamına ilişkin bilginin olmaması ve depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozuklukların varlığının değerlendirilememesi bu çalışmanın diğer sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Relapsa ilişkin daha doğrudan ölçümler (pozitif opioid sonuçları vb.) kullanan ve relaps nedenlerini araştıran gelecekteki çalışmalar, bu konuya ilişkin ek bilgiler sağlayabilir. Ancak hastalığın nüks ettiği bireylerin önemli bir kısmına bu yöntemle ulaşmak zor olabilir. Son olarak, tüm örneğin erkek olması çalışmanın bir sınırlamasıdır. Daha kapsamlı incelemelere ve randomize klinik tasarıma sahip gelecekteki araştırmalar, opioid kullanım bozukluğuna yönelik idame tedavilerinin etkinliğini artırmak ve relapsı öngörmek/önlemek için önemli bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızın sonuçları, opioid kullanım bozukluğunun sürdürüm tedavisinde XR-NTX ve BN-NX arasında ayık kalma süresi ve remisyon açısından önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ayrıca, remisyon ile çoklu madde kullanımı, denetimli serbestlik, yatarak tedavi sayısı, en uzun ayık kalma süresi ve madde kullanımına başlama yaşı gibi faktörler arasında önemli bir ilişki bulunmuştur.

Etik Komite Onayı: Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun etik protokolüne uygun olarak yürütülmüş ve Üniversite Hastanesi (Harran Üniversitesi) Etik Kurulu tarafından HRÜ/23,11,06 karar numarası ile onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Telefonla ulaşılan hastalardan sözlü onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- OP, İP, AÇ; Tasarım- OP, İP, AÇ; Denetleme- OP, İP, AÇ; Kaynaklar- OP; Malzemeler- OP; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- OP, İP, AÇ; Analiz ve/veya Yorum- OP, İP, AÇ; Literatür Taraması- OP, İP; Yazıyı Yazan- OP, İP, AÇ; Eleştirel İnceleme- OP, İP, AÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- United Nations World Drug Report, 2023. Available at: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html> Access date June 24, 2024.
- Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2011;106(1):32-51. [Crossref]
- Turkish Drug Report, 2021. Available at: <https://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%4%B0M/2021-TURKISH-DRUG-REPORT.pdf> Access date January 2, 2024.
- Erdoğan A, Yalnız DH, Cinemre B, Kulaksızoğlu B, İnan D, Kuloğlu MM. Sociodemographic and clinical characteristics of patients admitted to an addiction center. *J Subst Use*. 2022;27(3):321-327. [Crossref]
- Bukten A, Røislien J, Skurtveit S, Waal H, Gossop M, Clausen TA. Day-by-day investigation of changes in criminal convictions before and after entering and leaving opioid maintenance treatment: a national cohort study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:1-7. [Crossref]
- Degenhardt L, Larney S, Kimber J, Farrell M, Hall W. Excess mortality among opioid-using patients treated with oral naltrexone in Australia. *Drug Alcohol Rev*. 2015;34(1):90-96. [Crossref]
- Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):210-218. [Crossref]
- Haight SC, Ko JY, Tong VT, Bohm MK, Callaghan WM. Opioid use disorder documented at delivery hospitalization - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:31:845-849. [Crossref]
- Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S, et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X. BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):309-318. [Crossref]
- Reece AS. Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(3):256-265. [Crossref]
- Tanum L, Solli KK, Benth JŠ, Opheim A, Sharma-Haase K, Krajci P, et al. Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: a randomized clinical noninferiority trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(12):1197-1205. [Crossref]
- Erdoğan A, Topcuoğlu M, Coşkun MN, Cinemre B, Kulaksızoğlu B, Kuloğlu MM. Comparison of naltrexone implant and oral buprenorphine-naloxone in the treatment of opiate use disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2022;37(2):e2813. [Crossref]
- Nestler EJ. From neurobiology to treatment: progress against addiction. *Nat Neurosci*. 2002;5(11):1076-1079. [Crossref]
- Bisaga A, Mannelli P, Sullivan MA, Vosburg SK, Compton P, Woody GE, et al. Antagonists in the medical management of opioid use disorders: historical and existing treatment strategies. *Am J Addict*. 2018;27(3):177-187. [Crossref]
- Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med*. 2000;67(5-6):347-364.
- Woods J. Methadone advocacy: the voice of the patient. *Mt Sinai J Med*. 2001;68(1):75-78.
- Krupitsky E, Blokhina E, Zvartau E, Woody G. Antagonist treatment for opioid dependence: promise and hurdles. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4:221-230. [Crossref]
- Lee JD, Nunes EV, Bailey GL, Brigham GS, Cohen AJ, Fishman M, et al. NIDA Clinical Trials Network CTN-0051, extended-release naltrexone vs. buprenorphine for opioid treatment (X. BOT): study design and rationale. *Contemp Clin Trials*. 2017;50:253-264. [Crossref]
- Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 2002;1(1):13-20. [Crossref]
- Ross S, Peselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):277-289. [Crossref]
- Evren C, Durkaya M, Dalbudak E, Çelik S, Çetin R, Çakmak D. Factors related with relapse in male alcohol dependents: 12 months follow-up study. *Dusunen Adam*. 2010;23:92-99. [Crossref]
- Janowsky DS, Fawcett J, Meszaros K, Verheul R. Core heritable personality characteristics and relapse in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:94-98. [Crossref]
- Ryan RM, Plant RW, O'Malley S. Initial motivations for alcohol treatment: relations with patient characteristics, treatment involvement, and dropout. *Addict Behav*. 1995;20(3):279-297. [Crossref]
- Moore J, Renn T, Veeh C. The metropolitan context of substance use and substance use disorders among us adults on probation or parole supervision. *Subst Abuse*. 2022;43(1):161-170. [Crossref]
- Yazıcı AB, Bardakçı MR. Factors associated with relapses in alcohol and substance use disorder. *Eurasian J Med*. 2024;55(Suppl 1):575-581. [Crossref]
- De Biswajit, Mattoo SK, Basu D. Age at onset typology in opioid-dependent men: an exploratory study from India. *Am J Addict*. 2003;12(4):336-345. [Crossref]
- Naji L, Dennis BB, Bawor M, Plater C, Pare G, Worster A, et al. A prospective study to investigate predictors of relapse among patients with opioid use disorder treated with methadone. *Subst Use*. 2016;10:SART.S37030. [Crossref]
- Erk MA, Fırat S. Types of medication-assisted treatment for opioid use disorder in Turkey: the perceptions of inpatients about treatment success. *Psychiatry Investig*. 2020;17(12):1182-1190. [Crossref]
- Lin LA, Bohnert AS, Blow FC, Gordon AJ, Ignacio RV, Kim HM, et al. Polysubstance use and association with opioid use disorder treatment in the US Veterans Health Administration. *Addiction*. 2021;116(1):96-104. [Crossref]
- Davis JP, Eddie D, Prindle J, Dworkin ER, Christie NC, Saba S, et al. Sex differences in factors predicting post-treatment opioid use. *Addiction*. 2021;116(8):2116-2126. [Crossref]
- Seaman RW Jr, Lordson C, Collins GT. Modeling stimulant and opioid Co-use in rats provided concurrent access to methamphetamine and fentanyl. *Front Psychiatry*. 2022;13:814574. [Crossref]
- Kırlı U, Nart O. Comparison of the risk of drop-out from opioid maintenance treatment in patients using naltrexone implants vs. oral buprenorphine-naloxone. *Turkish J Clin Psy*. 2021;24(3):342-349. [Crossref]
- Zhu Y, Evans E, Mooney L, Saxon AJ, Kelleghan A, Yoo C, et al. Correlates of long-term opioid abstinence after randomization to methadone versus buprenorphine/naloxone in a multi-site trial. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018;13(4):488-497. [Crossref]
- Murphy SM, Jeng PJ, McCollister KE, Leff JA, Jalali A, Shulman M, et al. Cost-effectiveness implications of increasing the efficiency of the extended-release naltrexone induction process for the treatment of opioid use disorder: a secondary analysis. *Addiction* 2021;116(12):3444-3453. [Crossref]