

# Opiooid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde naltrekson implant ile oral buprenorfin-nalokson kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakma risklerinin karşılaştırılması

*Comparison of the risk of drop-out from opiooid maintenance treatment in patients using naltrexone implants vs. oral buprenorphine-naloxone*

Umut Kırılı<sup>1</sup>, Omer Nart<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi, Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-9924-2672>

<sup>2</sup>Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kocaeli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-3192-130X>

## ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı opiooid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde oral buprenorfin-nalokson ve naltrekson implant kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakma riskini karşılaştırmak; tedavinin yarıda bırakılması ile bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerin ilişkisini incelemektir. **Yöntem:** Çalışma retrospektif kohort desenindedir. Bir eğitim araştırma hastanesi AMATEM kliniğinde 1 Ocak 2019- 1 Kasım 2019 tarihleri arasında 21 günlük yatarak arındırma tedavisini tamamlamış ve sürdürüm tedavisinde oral buprenorfin-nalokson ya da naltrekson implant tedavisi planlanmış tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (s:107). Hastaların sürdürüm tedavisinde kullandıkları ilaç (buprenorfin-nalokson veya naltrekson implant), sosyodemografik ve klinik özellikleri ile tedaviyi yarıda bırakma arasındaki ilişki çok değişkenli cox regresyon analizi ile incelenmiştir. **Bulgular:** İki tedavi grubunda yer alan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri arasında büyük ya da anlamlı fark saptanmamıştır. Hem tek değişkenli analizde, hem de diğer değişkenler için uyarlandığında naltrekson implant ile oral buprenorfin-nalokson kullanan hastaların izlemde tedaviyi yarıda bırakma riskleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Hazard Oranı: 1,39, %95GA: 0,82-2,35, p: 0,2). Çok değişkenli analizde tedaviyi yarıda bırakma ile opiooid kullanımına ek madde kullanımı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Hazard Oranı: 1,79, %95GA: 1,06-3,16, p: 0,04). **Sonuç:** Klinik uygulamada opiooid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisi planlanırken ek madde kullanımına dikkat edilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Naltrekson, Buprenorfin-Nalokson Kombinasyonu, Opiooid Kullanım Bozukluğu, Sürdürüm Tedavisi, Çoklu Madde Kullanımı

(*Klinik Psikiyatri Dergisi 2021;24:342-349*)

DOI: 10.5505/kpd.2021.37084

## SUMMARY

**Objective:** Through increasing prevalence, opiooid use disorder has been an important public health problem. The aim of this study is to compare the risk of drop-out from opiooid use disorder maintenance treatment in patients using naltrexone implants vs. oral buprenorphine-naloxone, and to assess some sociodemographic and clinical correlates of drop-out. **Method:** The study has a retrospective-cohort design. All patients who completed the 21-days inpatient detoxification treatment between January 1st – November 1st, 2019 in a specialized alcohol and substance abuse treatment centre, and planned to be treated with either oral buprenorphine-naloxone or naltrexone implants were included in the study (n: 107). The associations between the drop-outs from the maintenance treatment and the treatment used (buprenorphine-naloxone or naltrexone implants), sociodemographic/clinical characteristics were assessed via multivariate cox regression. **Results:** No large or significant differences in sociodemographic and clinical characteristics were found between the two treatment groups. Both univariate and multivariate analysis showed no significant differences in the risk of drop-out from treatment between patients using oral buprenorphine-naloxone vs. naltrexone implants (Hazard Ratio: 1.39, %95CI: 0.82-2.35, p: 0.2). Multivariate analysis showed that presence of another substance use in addition to opiooid use was significantly associated with the risk of drop-out (Hazard Ratio: 1,79, %95CI: 1,06-3,16, p: 0,04). **Discussion:** Results suggest no significant difference in the risk of drop-out from opiooid maintenance treatment in patients using naltrexone implants vs. oral buprenorphine-naloxone. Additional substance use should be carefully considered while planning opiooid use disorder maintenance treatment.

**Key Words:** Naltrexone, Buprenorphine-Naloxone Combination, Opiooid Use Disorder, Maintenance Treatment, Polysubstance Use

## GİRİŞ

Madde kullanım bozuklukları, son yıllarda sıklıklarının artması ile birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Opioid kullanım bozukluğunun madde kullanım bozuklukları içindeki oranı gün geçtikte artmaktadır. Bu bozukluk diğer madde kullanım bozukluklarına göre daha yüksek ölüm riskine neden olmaktadır (1,2).

Opioid kullanım bozukluğu tedavisinde arındırma (detoksifikasyon) ve sürdürüm (idame) dönemleri bulunmaktadır. Arındırma tedavisinin amacı hastanın ortaya çıkan yoksunluk belirtilerini yatıştırmak ve sürdürüm tedavisine geçişi sağlamaktır (3). Sürdürüm tedavisinde buprenorfin, metadon gibi opioid reseptör (parsiyel) agonisti ajanlar kullanılabilir. Türkiye’de bu amaçla bulunan tek ajan buprenorfindir ve nalokson ile kombine preparat halinde bulunur. Bu tedavilerin yasadışı opioid kullanımını, yüksek doz opioid mortalitesini ve enjeksiyonla ilişkili sorunları azaltması gibi önemli avantajları bulunmaktadır (4,5). Bununla birlikte hastalarda fiziksel bağımlılığın sürmesi ve bu ilaçların kötüye kullanım potansiyellerinin bulunması önemli dezavantajlarıdır. Opioid reseptör (parsiyel) agonistlerinin yanında naltrekson, nalmefen gibi opioid reseptör antagonistleri de sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin opioid reseptör (parsiyel) agonistlerine göre en önemli avantajları kötüye kullanım risklerinin bulunmaması ve fiziksel bağımlılığın devam etmemesidir (6,7). Opioid reseptör antagonistlerinin oral formlarında görülen düşük tedavi uyumu ve kısa tedavide kalma süreleri, bu amaçla kullanımlarını kısıtlamaktadır (8). Son yıllarda naltreksonun uzun etkili implant formu ülkemizde sürdürüm tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1). Bununla birlikte bu tedavinin günlük klinik kullanımda etkinliğini inceleyen araştırmalar henüz kısıtlı sayıdadır. Ayrıca ülkemizde opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde kullanılmakta olan naltrekson implant ile oral buprenorfin-nalokson tedavilerinin gerçek yaşam verisinde etkinliklerini karşılaştıran bir araştırma henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı, yatarak arındırma

işlemi gerçekleştirildikten sonra sürdürüm tedavisinde naltrekson implant kullanan hastalar ile günlük oral buprenorfin-nalokson kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakma risklerini geriye dönük olarak karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı da tedavinin yarıda bırakılması ile sosyodemografik özellikler ve ek madde kullanımı gibi etkenlerin ilişkisini incelemektir. Çalışmanın temel hipotezi opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde naltrekson implant kullananların tedaviyi yarıda bırakma riskinin, günlük oral buprenorfin-nalokson kullananlar ile anlamlı bir farklılık göstermediğidir.

## YÖNTEM

### Araştırmanın Deseni ve Örneklem

Çalışma retrospektif kohort deseninde tasarlanmıştır. Bir eğitim araştırma hastanesi AMATEM Servisinde 1 Ocak 2019 ile 1 Kasım 2019 tarihleri arasında DSM 5’e göre opioid kullanım bozukluğu tanısı konulmuş ve 21 günlük yatarak arındırma işlemini tamamlamış, yatış esnasında buprenorfin-nalokson kombinasyonu veya naltrekson implant ile sürdürüm tedavisi planlanmış, 18 yaş üstü ve klinik olarak normal ve üstü zekaya sahip olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (s:107). Çalışmada Helsinki Bildirgesi’ndeki etik ilkeler ile uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir ve S.B.Ü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’nun 2020/23 nolu kararı ile onaylanmıştır.

### Yatarak ve Ayaktan Tedavi Süreci ile Sürdürüm Tedavisinin Seçimi

Yatan bütün hastalara rutin olarak hemogram, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, hepatit ve HIV markerlarını içeren kan tetkikleri yapılmıştır. Ek hastalığı olanlar gerekli bölümlere konsülte edilerek tedavileri düzenlenmiştir. Yatarak tedavide arındırma işlemi opioide bağlı yoksunluk bulguları başladıktan sonra 4-12 mg aralığındaki dozlarda buprenofin-nalokson kombinasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Arındırma sürecinde bazı hastalara ek olarak lüzum hallerinde ağrı kesiciler,

kas gevşeticiler ve sedasyon amacıyla ketiyapin, mirtazapin gibi psikotrop ilaçlar verilmiştir. Ortalama 2 haftalık arındırma sürecinden sonra bazı hastalara 4-12 mg aralığındaki dozlarda buprenorfin nalokson kombinasyonu verilerek sürdürüm tedavisine geçilmiştir (s: 84). Bazı hastalarda da aşamalı olarak kesilen buprenorfin-nalokson kombinasyonu sonrası idrarda madde metabolitleri referans değerlerinin altına düştükten sonra (ortalama 1 hafta) 3 ayda bir yapılan 1000 mg naltrekson implant formuyla sürdürüm tedavisine geçilmiştir (s: 23). Sürdürüm tedavisi, hastanın klinik durumu, yaşam koşulları ve önceki tedavi girişimleri temel alınarak hasta ve doktor tarafından beraberce seçilmiştir. Hastanın birinci derece yakınları arasında madde kullanan varsa naltrekson implant yerine buprenorfin-nalokson tedavisi tercih edilmiştir. Kronik hepatit hastalığı olup KCFT değerleri normal sınırlarda olan hastalar için sürdürüm tedavisinde buprenorfin-nalokson kombinasyonu tercih edilmiştir. Daha önce buprenorfin-nalokson tedavisiyle çok sayıda başarısız tedavi girişimi olan hastalara naltrekson implant tedavisi önerilmiş fakat tercih yine hastanın kendisine bırakılmıştır. Bunların dışındaki bütün hastalara iki tedavi yöntemi hakkında yansız bir şekilde bilgilendirme yapılmış, sürdürüm tedavisinde kullanılacak ajanın seçimi hastanın kendisine bırakılmıştır. Yatış süresi boyunca hastalarla günlük grup toplantıları yapılmıştır. Sigara alkol ve madde bağımlılığına yönelik psiko eğitim verilmiştir.

Örnekleme yer alan tüm hastaların yatarak tedavisi 21 gün sürmüştür. 21 günlük yatış süreci sonunda hastalar düzenli AMATEM poliklinik kontrolleri planlanarak taburcu edilmiştir. İlk poliklinik kontrolü taburculuktan 2 hafta sonrası için planlanmıştır. İkinci kontrol taburculuktan 4 hafta sonrası için planlanmıştır. Sonraki poliklinik kontrolleri aylık olarak planlanmıştır. Poliklinik kontrollerinde düzenli olarak idrarda madde metabolitleri taranmıştır. Buprenorfin-nalokson kombinasyonu ile sürdürüm tedavisine devam eden hastaların her ay idrarda madde metabolitleri taranarak, idrarda buprenorfin dışındaki tüm metabolitlerin negatif olduğu tespit edildiğinde buprenorfin-nalokson tedavisi reçete edilmeye devam edilmiştir. İdrarda buprenorfin dışında herhangi bir metabolite rastlandığı durumlarda ise

buprenorfin-nalokson kombinasyonu reçete edilmeyip, hastaya semptomatik tedavi başlanmıştır. Bu hastalar 3-7 gün arasında tekrar kontrole çağrılmış olup idrarlarında buprenorfin dışındaki maddeler negatif geldiği takdirde buprenorfin-nalokson kombinasyonu tekrar reçete edilmeye başlanmıştır. 3-7 gün içerisinde gelmeyen veya gelmesine rağmen idrarında buprenorfin dışında madde metaboliti pozitif saptanan hastalar buprenorfin-nalokson tedavisinden çıkarılmıştır.

Naltrekson implant tedavisi alanların 3 ayda bir implantı yenilenmiştir. Yeni implantın yerleştirildiği günlerde idrarda madde metabolitleri taranmıştır. İdrarda herhangi bir madde metabolitine rastlanan veya 3 ayı dolmasına rağmen naltrekson implantını yenilemek için başvuruda bulunmayan hastalar naltrekson implant tedavisinden çıkarılmıştır.

### **Bağımsız Değişkenler**

Çalışmaya katılan her hastanın yaşı, medeni durumu, eğitim durumu, çalışma durumu ve hangi yöntemle madde kullandığı bilgileri yatarak ve ayaktan tedavi süreçlerindeki kayıtlarından edinilmiştir. Opioid dışı ek madde kullanımı, yatarak ve ayaktan tedavi sürecinde kaydedilen öykü ve laboratuvar kayıtları taranarak var/yok şeklinde ikili olarak kodlanmıştır. Madde kullanım bozuklukları dışındaki ek psikiyatrik hastalık varlığı da yine bu kayıtlardan yararlanılarak var/yok şeklinde ikili olarak kodlanmıştır. Hastaların sürdürüm tedavisinde kullandıkları ilaç da ikili olarak kodlanmıştır (0: oral buprenorfin-nalokson 1: naltrekson implant). Örnekleme yer alan tüm hastalar sürdürüm tedavisinde bu iki ilaçtan birisini kullanmıştır.

### **Sonuç Değişkeni**

Araştırmanın sonlanım noktası opioid sürdürüm tedavisinin (buprenorfin-nalokson ya da naltrekson implant) hekimin önerisi dışında yarıda bırakılmasıdır. Bu sonlanım noktası iki şekilde tanımlanmıştır. Bunların birincisi hastanın yenileme reçetesi için başvurmaması (buprenorfin-nalokson grubunda s:48, %57,1; naltrekson implant grubunda s: 17, % 73,9); ikincisi ise

hastanın idrarında madde metaboliti saptanması nedeniyle hekimin tedaviyi reçete etmemesidir (buprenorfin-nalokson grubunda s:9, %10,7; naltrekson implant grubunda s:3, %13,0). Bu klinikte belirtilen tarihler arasında bu iki tedaviden birisi başlanan tüm hastalar, tedavinin yarıda bırakılıp bırakılmama durumu ya da tedavinin yarıda bırakılma sebebine bakılmaksızın analize dahil edilmiştir. İzlemin başlangıç noktası ise AMATEM servisinde yatarak tedavinin tamamlandığı gün, izlemin bitimi ise kayıtlara göre hekimin önerisi dışında tedavinin yarıda bırakıldığı gün ya da çalışma süresinin bitimi (1 Şubat 2020) olarak tanımlanmıştır. Bu ikisi arasındaki fark izlemde kalma süresi olarak değerlendirilmiştir. Naltrekson implant tedavisi rutin olarak üç ayda bir uygulandığından dolayı, iki tedavi grubu arasında yanlılığa neden olmamak amacıyla izlem aralıkları 3 ayda bir olarak kabul edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler STATA versiyon 13.1 kullanılarak yapılmıştır. Veriler, veri girişindeki olası hatalar açısından iki kez kontrol edilmiştir. Öncelikle sürdürüm tedavisinde kullanılan ilaç gruplarına (naltrekson implant ve oral buprenorfin-nalokson) göre örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikler açısından farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Bu analizlerde normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için t testi, kategorik değişkenler için de ki-kare ya da fisher'ın kesin testi (uygunluk durumuna göre) kullanılmıştır. Sonuçlar etki büyüklüğü (effect size) değerleri ile birlikte verilmiştir (Ki-kare testleri için Cramer's V, t testi için Cohen's d).

Sürdürüm tedavisinin yarıda bırakılması ile ilişkili etkenlerin incelenmesinde cox regresyon analizleri kullanılmıştır. Öncelikle tek değişkenli (univariate) model ile sürdürüm tedavisinde kullanılan ilaç ve diğer bağımsız değişkenler ile tedavinin yarıda bırakılması arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada randomizasyon yapılamadığından ek madde kullanımı varlığına bağlı gruplar arası hasta seçimindeki olası yanlılığı önlemek için, ek madde kullanımı açısından propensity skor hesabı yapılarak gruplar en yakın komşuyla eşleştirme (nearest neighbor matching) yöntemiyle

eşleştirilmiş ve bu analiz tekrarlanmıştır. Sonrasında da çok değişkenli (multivariate) cox regresyon modelleri kullanılmıştır (9). Modelin geçerliliğinin değerlendirilmesinde concordance indeks (Harrell's C) değeri kullanılmıştır. Sonuçlar Hazard Oranları ve %95 güven aralıkları ile birlikte verilmiştir. Örneklem büyüklüğü baştan planlanmadığı için (belirtilen tarihler arasında bu klinikte tedavi gören tüm hastalar araştırmaya dahil edilmiştir), ana hipotez testi için post-hoc güç analizi yapılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık eşiği olarak  $p < 0.05$  değeri kullanılmıştır.

### BULGULAR

#### Örneklemin Özellikleri ve Kullanılan Tedavi Grubuna Göre Dağılımı

Araştırmanın örneklemini Ocak 2019 - Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemiz AMATEM kliniğinde opioid kullanım bozukluğu tanısı ile yatarak tedavisini tamamladıktan sonra ayaktan izleme alınan hastaların tamamını (s:107) kapsamaktadır. Örneklemin yaş ortalaması 31,2'dir (18-55, SS: 9,3) ve büyük çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır (s: 105, %98,1). 47 kişi evlidir (%43,9) ve örneklemin yaklaşık beşte biri (s: 21, %19,6) düzenli bir işte çalışmaktadır. Çoğunluğu ortaokul mezunu olmak üzere (s:47, %43,9), örneklemin yaridan fazlası (s: 59, %55,1) ortaokul ve üstü düzeyde eğitim görmüştür. Hastaların büyük kısmı inhalasyon yoluyla eroin kullanımı bildirmiş (s:104, %97,2), sadece üç kişi intravenöz yol ile kullanım bildirmiştir (%2,8). Hastaların opioid kullanımına ek madde kullanımı yüksek orandadır (s: 78, %72,9). Yedi kişiye (%6,5) yatarak ya da ayaktan izlemde madde kullanım bozuklukları dışında ek psikiyatrik hastalık tanısı konulmuştur. Örneklemin tamamına oral buprenorfin-nalokson (s:84, %78,5) ya da naltrekson 1000 mg 3 aylık cilt altı implant (s:23, %21,5) tedavilerinden birisi uygulanmıştır. Tablo 1' de bu iki tedaviyi gören grupların sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması yer almaktadır. Bu iki tedavi grubunda yer alan bireyler arasında sosyodemografik ve klinik özellikler açısından büyük ya da istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Opioid Kullanım Bozukluğu Sürdürüm Tedavisinde Kullanılan İlaç Grubuna Göre Dağılımı

	Buprenorfin -Nalokson (s: 84)	Naltrekson implant (s: 23)			
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	t	Cohen's d	P
Yaş	31.9 (9.8)	28.5 (6.7)	1.6	0.37	0.11
	s (%)	s (%)	$\chi^2$	Cramer's V	P
Cinsiyet (Erkek)	82 (97)	23 (100)	0.5	0.07	0.46
Medeni Durum (Evli Değil)	45 (53.6)	15 (65.2)	1.0	0.09	0.32
Eğitim Durumu (İlkokul ve altı)	40 (47.6)	8 (34.8)	1.2	0.10	0.27
Çalışma Durumu (Düzenli işi var)	15 (17.9)	6 (26.1)	0.8	0.08	0.38
IV Kullanım	2 (2.4)	1 (4.4)	0.2	0.05	0.61
Ek Madde Kullanımı (Var)	61 (72.6)	17 (73.9)	0.01	0.01	0.9
Ek Psikiyatrik Tanı (Var)	5 (5.6)	2 (8.7)	0.2	0.04	0.63

### Tedavinin Yarıda Bırakılması İçin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Tüm örneklemin toplam izlem süresi 13829 gün, kişi başı ortalama izlem süresi 129,2 (65,6) gündür. İki tedavi grubunun ortalama izlem gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (naltrekson implant 112,6 [47,2], buprenorfin-nalokson 133,8 [69,4]; p= 0,10). İzlem süresi içerisinde naltrekson implant kullanan gruptan 20, buprenorfin-nalokson kullanan gruptan 57 hasta olmak üzere toplam 77 hasta (%72,0) tedaviyi yarıda bırakmıştır. İki tedavi grubu arasında tedavinin yarıda bırakılma oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2$ :3,26, df: 1, p: 0,07). Tedavinin yarıda bırakılma sebepleri açısından iki grup incelendiğinde, gruplar arasında sonuçlara etki etmesi beklenen büyük ya da anlamlı bir fark saptanmamıştır (buprenorfin-nalokson grubu: yenileme için başvurumama s: 48, idrarda madde metaboliti saptanması nedeniyle s:9; naltrekson implant grubu: yenileme için başvurumama s: 17, idrarda madde metaboliti saptanması nedeniyle s:3;  $\chi^2$ : 0,007; df: 1; p=0,93). Cox regresyon ile tedavinin bırakılmasına kadar geçen süre de model içerisinde incelendiğinde, iki tedavi grubu arasında tedavinin yarıda bırakılması riski açısından yine anlamlı fark saptanmamıştır (Naltrekson implant vs. buprenorfin-nalokson; Hazard Oranı: 1,34, %95GA: 0,8 – 2,23, p: 0,26). Ek madde kullanımı açısından propensity skor

hesaplanarak gruplar eşleştirildiğinde de sonuçlarda önemli bir değişim saptanmamıştır Hazard Oranı: 1,34, %95GA: 0,8 – 2,24, p: 0,25). Diğer değişkenler için tedavinin yarıda bırakılması açısından yapılan tek değişkenli analiz sonuçları da anlamlı bir fark göstermemiştir (Tablo 2).

### Tedavinin Yarıda Bırakılması İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Tedavinin yarıda bırakılması riski ile ilişkili çok değişkenli (multivariate) Cox regresyon analizi ve rileri Tablo 2'de yer almaktadır. Grafik ve istatistik yöntemlerle incelendiğinde Cox regresyon modelinin varsayımlarının ihlal edilmediği görülmüştür (Schoenfeld artıklarına dayanan testte p= 0,652). Modelin geçerliliğinin iyi düzeyde olduğu görülmüştür (C: 0,75). Diğer değişkenler için uyarlandığında da iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte bu ana hipotez testinin gücü düşük olarak saptanmıştır (0,36). Çok değişkenli modele göre sadece opioid kullanımına ek madde kullanımı varlığının tedavinin yarıda bırakılması riskini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (Hazard Oranı: 1,79, %95 GA: 1,10-3,37) (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada temel olarak opioid kullanım

**Tablo 2.** Tedaviyi Yarıda Bırakma Riski ile İlişkili Etkenlerin Cox Regresyon Modeli ile İncelenmesi

	Tedaviyi Bırakma (Tek Değişkenli Model)			Tedaviyi Bırakma (Çok Değişkenli Model)		
	Hazard Oranı	%95 GA	p	Hazard Oranı	%95 GA	p
Yaş	0.99	0.98-1.02	0.95	1.02	0.98-1.04	0.5
Medeni Durum (Evli Olmayan ve Evli)	1.27	0.80-2.01	0.3	1.46	0.86-2.49	0.19
Eğitim Durumu (İlkokul ve altı ve Ortaokul ve üstü)	1.11	0.71-1.74	0.62	1.16	0.69-1.93	0.56
Ek madde Kullanımı (Var ve Yok)	1.69	0.96-2.98	0.07	1.79	1.06-3.16	0.04
Kullanılan Tedavi (Naltrekson İmplant ve Buprenorfin- Nalokson)	1.34	0.8- 2.23	0.26	1.39	0.82-2.35	0.21

Not: Hazard Oranı > 1 olması tedavinin daha erken yarıda bırakılmasını gösterir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler kalın puntuyla gösterilmiştir. GA: Güven Aralığı

bozukluğu sürdürüm tedavisinde naltrekson implant kullanan hastalar ile günlük oral buprenorfin-nalokson kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakma riskleri karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte tedaviyi yarıda bırakma ile ilişkili olabilecek sosyodemografik ve klinik risk etkenleri incelenmiştir. Sonuçlara göre bu iki tedaviyi seçen hastalar arasında sosyodemografik özellikler, kullanım yolu, ek madde kullanımı ya da ek psikiyatrik hastalık varlığı açısından büyük ya da anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Sürdürüm tedavisinde naltrekson implant kullanan grup ile günlük oral buprenorfin nalokson kullanan grup arasında tedaviyi yarıda bırakma riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çok değişkenli analizlerde tedaviyi yarıda bırakma riski ile sadece opioid kullanımına ek madde kullanımı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Yakın tarihli iki randomize kontrollü çalışma, çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde naltrekson ile buprenorfin-nalokson seçenekleri arasında tedaviyi bırakma riski açısından anlamlı fark saptanmadığını bildirmiştir (10,11). Daha eski tarihli bir çalışmada ise naltrekson implant tedavisindeki hastaların buprenorfin tedavisindeki hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun süre tedavide kaldıkları bildirilmiştir (12). Opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde en yaygın olarak kullanılan seçenek günlük oral buprenorfin-nalokson tedavisidir (10). Bu sonuçlar naltrekson implant tedavisinin de opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisi için iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Günlük oral buprenorfin-nalokson'un kötüye kullanım riskinin bulunması, hastalarda fiziksel bağımlılığın sürmesi, hastaların her reçete yazımından önce idrar numunesi vermek zorunda kalmaları sürdürüm tedavisinde kullanımlarını kısıtlamaktadır (13). Naltrekson implant'ın uzun süreli etkinliğinin olması, her gün alınması gereken bir ilaç olmaması ve madde kullanma isteğini azaltıcı etkisinin olması (14) sürdürüm tedavisinde tercih edilebilirliğini arttıran faktörlerdir (15). Opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda oral ilaç uyumunda sorunlar olabileceği göz önünde bulundurulduğunda bu hastalar için naltrekson implant uygun bir tedavi seçeneği olabilir (16). Bununla birlikte naltrekson implantın yerleştirilmesinin cerrahi işlemle yapıyor olması,

işlemden sonra enfeksiyon riskinin olması (7,17) da kullanımları açısından dezavantajlar olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına göre naltrekson implant kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakma riski, istatistiksel anlamlılık seviyesinin altında olmakla birlikte, ılımlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu iki seçenek arasında seçim yapılırken, iki tedavinin bu avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızdaki diğer bir sonuç opioid kullanımına ek madde kullanımı varlığının tedaviyi yarıda bırakma riski ile anlamlı olarak ilişkili olmasıdır. Çoklu madde kullanımının tedavi sonrasında hastalığın nüks etmesinde önemli bir faktör olduğu yakın tarihli çalışmalarda da gösterilmiştir (18). Ek madde kullanımı tedavi motivasyonunu azaltıcı bir etken olabilir (19). Ek madde kullanan kişilerde madde aşermesi ve yoksunluk düzeyi daha şiddetli olabilir. Bu da hastaların tedaviden erken ayrılmalarına sebep olabilir. Araştırmamızda ek madde kullanımı varlığı ile tedaviyi yarıda bırakma riski ilişkisini modere eden bu gibi etkenler incelenememiştir. Gelecekte yapılacak araştırmalarda bu modere edici etkenlerin incelenmesi, ek madde kullanımı ile tedaviyi yarıda bırakma ilişkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Sonuç olarak ek madde kullanımı olan kişilerde tedaviyi yarıda bırakma riskinin daha yüksek olduğu günlük klinik uygulamalarda göz önüne alınmalıdır. Görüşmelerde ek madde kullanımının sorulması, kullanılan diğer maddelere yönelik de psikososyal ve farmakolojik tedavilerin planlanması hastaların tedaviyi yarıda bırakma risklerinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

### Kısıtlılıklar

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde kullanılmakta olan oral buprenorfin-nalokson kombinasyonu ile naltrekson implant seçeneklerinin tedavinin yarıda bırakılması riski açısından karşılaştıran ülkemizden ilk çalışmadır. Bu ilişkinin gerçek yaşam tedavi verisinde incelenmesi, karıştırıcı olabilecek bazı değişkenler için kontrol edilmiş olması, çalışmanın uzunlamasına deseni ve bazı sosyodemografik ve klinik değişkenlerin de tedaviyi yarıda bırakma

riski ile ilişkisinin incelenmiş olması çalışmanın güçlü yanlarından. Bunların yanında araştırmanın birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi çalışma retrospektif desende yapılmıştır ve randomizasyon yapılamamıştır. Bu durum sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Örneğin naltrekson implant kullanan grubun ikinci ve sonraki implant ücretlerinin bir kısmının sigorta geri ödemesi kapsamında olmaması ve hastaların geri ödeme kapsamında olmayan bu ücretleri kendilerinin karşılamak zorunda olması, bu tedaviyi seçen hastaların başlangıç tedavi motivasyonunun daha yüksek ve sosyal desteğin daha iyi olabileceğini akla getirmektedir. Bu durum hastaların tedavide kalma süresinin uzamasına yardımcı olmuş olabilir. Öte yandan naltrekson implant tedavisini seçen hastaların bir kısmının aylık idrar numunesi vermek istemediği için bu tedavi yöntemini seçtiği gözlenmiştir. Bu durum ise gizli bir motivasyon eksikliğine işaret ediyor olabilir. Günlük oral buprenorfin-nalokson kullanan hastalar diğer grupla karşılaştırıldığında ilacını reçete ettirebilmek için daha yüksek sıklıkta poliklinik takibine geldiğinden, her ay yapılan motivasyonel görüşmeler bu gruptaki hastaların tedavide kalma sürelerine katkı yapmış olabilir. Her iki tedavinin lehine ve aleyhine görülen bu farklı etkenler göz önüne alındığında, birbiri üzerinde dengeleyici etkisi olmuş olabilir. İkinci kısıtlılık opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde tedaviyi yarıda bırakma ile ilişkili olabilecek birçok faktörün (opioidlerin kullanım süresi, kullanım miktarı, sosyal destek, yaşanılan sosyal çevre ve sosyoekonomik konum, kişilik yapısı vb.) etkisinin incelenememiş olmasıdır. Fakat iki tedaviyi seçen hastalar arasında çalışmada elde edilebilen sosyodemografik ve klinik değişkenler açısından büyük ya da anlamlı bir fark saptanmamış olması, diğer değişkenler açısından da büyük bir farkın olmayabileceğini düşündürmektedir. Üçüncüsü araştırmanın sonuç değişkeni olarak sadece poliklinik izleminden ayrılmanın kullanılmasıdır. Hastaların bir kısmı poliklinik izleminden ayrıldıktan sonra başka bir şehirdeki başka bir merkezde tedavilerine devam etmiş olabilir ya da tedavisiz ayıklığını sürdürüyor olabilir. Yani poliklinik izleminden ayrılma ayıklığın sona erdiğinin kesin bir göstergesi olmayabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi yarıda bırakma nedenleri (ilaç yan etkisi, aşırma vb.) bilinmemektedir. Gelecek çalışmalarda relapsı daha doğrudan ölçen sonuç değişkenlerinin kullanılması

(pozitif opioid sonuçları vb.) ve tedaviyi yarıda bırakma nedenlerinin araştırılması, bu konuda açık kalan sorulara ek yanıtlar getirebilir. Bununla birlikte bu olası yöntemde de tedaviyi yarıda bırakan kişilerin önemli bir kısmına ulaşmanın zor olabileceği ön görülebilir. Dördüncüsü çalışmanın izlem süresinin görece kısa olmasıdır. Her ne kadar benzer araştırma sorusuna sahip araştırmalar da benzer izlem sürelerine sahip olsa da, uzun izlem süreleri hastalığın ve tedavinin gidişi hakkında ek bilgiler sağlayabilir. Beşinci kısıtlılık da örneklemin görece küçük olmasıdır. Bu durum ana hipotez testinin (naltrekson implant ve buprenorfin-nalokson kullananların tedaviyi yarıda bırakma riskinin karşılaştırılması) gücünün düşük kalmasına neden olmuştur. Daha büyük bir örnekleme iki tedavi grubunun tedaviyi yarıda bırakma riskleri arasında anlamlı fark bulunabilir. Her ne kadar örnekleme büyüklüğü benzer araştırma sorusuna sahip bazı araştırmalar ile benzer olsa da (10), daha büyük örneklemler ile yapılacak araştırmalar, geleneksel anlamlılık eşliğinin üstünde kalan bazı ilişkilerin anlamlılık seviyesinin altında olmasını sağlayabilir. Son olarak da örneklemin büyük çoğunluğunun erkek olması ve kadın hastaların yeterince temsil edilememiş olması araştırmanın kısıtlılıkları arasındadır. Gelecekte daha büyük örneklemler, daha kapsamlı incelemelerin yapıldığı ve randomize klinik desendeki çalışmalar opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavilerinin etkinliğinin artması ve nükslerin öngörülmesi/önlenmesi için önemli bilgiler sağlayabilir.

## SONUÇ

Araştırmamızın sonuçları, opioid kullanım bozukluğu sürdürüm tedavisinde naltrekson implant ile oral buprenorfin-nalokson arasında tedavinin yarıda bırakılması riski açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Tedavinin yarıda bırakılması riski ile ek madde kullanımı varlığı anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Bu durum sürdürüm tedavisi planlanırken dikkate alınmalıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi, Umut Kırılı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Van, Türkiye knidos1986@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Kulaksizoglu B, Kara H, Ozcelik O, Kuloğlu M. Opioid Bagimliliginin Tedavisinde Naltrekson Implant Kullanimi: Geriye Donuk Bir Calisma. *Anadolu Psikiyatr Derg* 2019; 20:133-138.
2. Volkow ND, Frieden TR, Hyde PS, Cha SS. Medication-assisted therapies—tackling the opioid-overdose epidemic. *N Engl J Med* 2014; 370:2063-2066.
3. Umut G, Evren C. Opioid yoksunluk sendromu ve tedavisi, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda. 1. Baskı. Editör Evren C. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2019, s. 190–205.
4. Bukten A, Røislien J, Skurtveit S, Waal H, Gossop M, Clausen T. A 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; 13:262.
5. Skeie I, Brekke M, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, Waal H. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open* 2011; 1:e000130.
6. Evren C. Buprenorfin ile opioid idame tedavisi, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda. 1. Baskı. Editör Evren C. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2019, s. 206–219.
7. Dalbudak E, Bozkurt M. Opiod kullanım bozukluğunda antagonist tedavi, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı'nda. 1. Baskı. Editör Evren C. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2019, s. 220–232.
8. 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; 34:90-96.
9. Greenland S, Pearce N. Statistical foundations for model-based adjustments. *Annu Rev Public Health* 2015; 36:89-108.
10. Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JS, Opheim A, Sharma-Haase K, Krajci P, Kunø N. Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: A randomized clinical noninferiority trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:1197–1205.
11. Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S, Farkas S, Fishman M, Gauthier P, Hodgkins CC, King J, Lindblad R, Liu D, Matthews AG, May J, Peavy KM, Ross S, Salazar D, Schkolnik P, Shmueli-Blumberg D, Stablein D, Subramaniam G, Rotrosen J. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:309–318.
12. Reece AS. Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine. *J Subst Abuse Treat* 2009; 37:256–265.
13. Bell J, Strang J. Medication treatment of opioid use disorder. *Biol Psychiatry* 2020; 87:82–88.
14. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: A double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011; 377:1506–1513.
15. Hulse GK, Ngo HTT, Tait RJ. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone. *Biol Psychiatry* 2010; 68:296–302.
16. Lobmaier PP, Kunø N, Gossop M, Waal H. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: A systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17:629-636
17. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, Bushara N, Burakov A, Masalov D, Romanova T, Tyurina A, Palatkin V, Slavina T, Pecoraro A, Woody GE. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:973–981.
18. Kelly PJ, Robinson LD, Baker AL, Deane FP, McKetin R, Hudson S, Keane C. Polysubstance use in treatment seekers who inject amphetamine: Drug use profiles, injecting practices and quality of life. *Addict Behav* 2017; 71:25–30.
19. Chen T, Zhong N, Du J, Li Z, Zhao Y, Sun H, Chen Z, Jiang H, Zhao M. Polydrug use patterns and their impact on relapse among heroin-dependent patients in Shanghai, China. *Addiction* 2019; 114:259-267