

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mehmet Bülent SÖNMEZ

**BUPRENORFİN/NALOKSON İDAME
TEDAVİSİNDEKİ OPİOİD BAĞIMLISI HASTALARDA
İZLEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yunus TAYLAN

EDİRNE-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak gelişimime katkıda bulunan, başta tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Bülent SÖNMEZ olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR'a, Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'a, Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'ye, kliniğimizde bir süre çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinin tüm çalışanlarına, meslekte kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalara, destekleri ile yıllardır yanımda olan aileme ve eşim Gülser Taylan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
PSİKOAKTİF MADDE	4
HASHAŞ GELİNCİĞİ, OPİUM ve OPİOİDLER	4
OPİOİD RESEPTÖRLERİ	5
OPİOİDLERİN FARMAKOKİNETİĞİ.....	6
OPİOİDLERİN ETKİLERİ.....	7
OPİOİDLERİN KLİNİK KULLANIMLARI.....	9
BAĞIMLILIK AÇISINDAN OPİOİDLER	10
OPİOİDLERİN KULLANIM YOLLARI.....	10
MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI	11
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞU TANISI ve İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLAR	12
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA EPİDEMİYOLOJİ	14
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNUN NÖROBİYOLOJİSİ.....	15
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA ETYOLOJİ.....	18
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA TEDAVİ.....	20
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA PROGNOZ	26
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	30
BULGULAR	34
TARTIŞMA.....	47

SONUÇLAR.....	66
ÖZET	68
SUMMARY	70
KAYNAKLAR	72
EKLER	



SİMGE VE KISALTMALAR

AKB	: Alkol Kullanım Bozukluğu
AMATEM	: Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Araştırma Merkezi
ATD	: Agonist Tedaviyle Düzelme
BAPİ	: Bağımlılık Profil İndeksi
BAPİ-K	: Bağımlılık Profili İndeksi Klinik Formu
B/N	: Buprenorfin/Nalokson
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırma El Kitabı)
DTA	: Depreşme/Tedaviden Ayrılma
HbSAg	: Hepatitis B Surface Antigen (Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni)
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
ICD	: International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması)
MKB	: Madde Kullanım Bozukluğu
μ	: Mü
NAc	: Nucleus Accumbens
OPKB	: Opioid Kullanım Bozukluğu
TUBİM	: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
VTA	: Ventral Tegmental Alan

GİRİŞ VE AMAÇ

Madde kullanım bozukluğu (MKB) kişinin belirgin toplumsal sıkıntı, gündelik hayatta zorlanma ve olumsuzluklar yaşamasına yol açacak ölçüde süregelen ve yineleyici madde kullanımıyla karakterize klinik bir tablo olarak tanımlanır (1,2). Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar nöroplastisite aracılığıyla beyinde kalıcı değişiklikler oluşturmaları bakımından güçlü bir biyolojik zemine sahip olup biliş, davranışları etkileyen ve uzun soluklu tedavi yaklaşımları gerektiren durumlardır.

Biyopsikososyal bir varlık olarak tanımlanan bireyin madde kullanımına başlama, miktarını artırma, kullanımı sürdürmeye ya da bırakmaya yönelme davranışları; bireysel, toplumsal, ekonomik ve kültürel pek çok etmenin karmaşık etkileşimiyle gerçekleşir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Dairesi'nin verilerinde, 2019'da 15-64 yaş aralığındaki dünya nüfusunun %3.6'sının son bir yıl içerisinde madde kullandığı, %1.2'sinin son bir yılda opioid kullandığı ve bunun da yaklaşık yarısının opioid (eroin ve haşhaş) kullanan kişiler olduğu belirtilmektedir (3). Opioid kullanım bozukluğu (OPKB), olumsuz sonuçlar gelişmesine rağmen süregelen ve yineleyici biçimde opioid türevlerinin kullanılması olarak tanımlanır (4).

Farmakolojik ve psikososyal müdahalelerin birlikte kullanıldığı bir tedavi ve uyumlandırma programı OPKB tedavisinde gereklidir. Tedavi sırasında hastaların opioid ya da başka maddeleri kullanmaları ve tedaviden sonra opioid kullanımına geri dönmeleri sık görülmektedir. Opioid agonisti ilaçlar ile idame tedavisinin OPKB tanılı hastalarda madde kullanımı olasılığını azalttığı ve madde kullanmadan geçen süreyi artırabildiği bilinmektedir. Buprenorfin idame tedavisinin opioid kullanan kişileri tedavi kapsamında tutma, yasadışı madde kullanımını azaltma, bulaşıcı hastalıkların toplumda yayılmasını önleme, hastaların

toplumsal ilişkilerini ve sosyal yaşamlarını düzene koyma yönünden etkinliği kanıtlanmıştır (5-8).

Buprenorfin, yarı-sentetik bir opioid türevi olup mü opioid reseptörlerine kısmi agonizma gösterir. Nalokson ise mü opioid reseptör antagonisti olup opioidlere bağlı solunum depresyonu, sedasyon gibi etkilerin geri döndürülmesini sağlar, bu özelliğiyle opioid zehirlenmesinde ya da doz aşımında kullanılır. Buprenorfin-nalokson (B/N) birlikte dilaltı formunda kullanıldığında, ilk geçiş metabolizmasının yoğun olmasıyla naloksonun etkisi görülmez (9), biyoyararlanımı etkilenmeyen buprenorfin tek başına etkili olur. Kötüye kullanım amacıyla enjekte edildiğinde naloksonun antagonist özelliği buprenorfinin etkisini zayıflatır ve ayrıca opioid yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Kombinasyon formunun amacı, buprenorfinin damar yolu ile kötüye kullanımını engellemektir (10).

Opioid kullanım bozukluğunda arındırma ve idame tedavisi için B/N içeren dilaltı tabletlerin kullanımı Türkiye’de 2010 yılında onaylanmıştır. Madde bağımlılığı tedavi merkezleri tarafından düzenlenmiş rapora dayanılarak, rapor süresi bitimine kadar tüm psikiyatri uzmanları tarafından idrarda madde testi yapılmak kaydıyla, B/N kombinasyon preparatları kırmızı reçeteyle kullanıma sunulabilmektedir (10).

Tedavi programında uzun süre kalan, madde kullanımı bırakmış, tedaviye iyi yanıt alınan kişilerde bireysel kimi özelliklerin diğerlerinden farklı olduğu göze çarpmaktadır. MKB tedavisinde iyi prognozu yordadığı görülen etmenler arasında kişisel (motivasyon, kişilik özellikleri, eşanılar, kişilik bozuklukları), kişilerarası (aile içi ilişkiler, akran grubu, rol model kişiler), çevresel (maddeye erişebilme kolaylığı, madde kullanımı alt kültür varlığı, sosyal ortam) ve sosyodemografik etmenler (cinsiyet, yaş, sosyoekonomik düzey, diğer maddelerin kullanımı, adli öykü) yer alır (5,8,11,12). Türkiye’de, çeşitli merkezlerde yatarak veya ayaktan takip edilerek tedavi gören hastalarla ilişkili prognostik faktörlerin incelendiği idame tedavilerinin başarı oranlarına dair sonuçları da içeren son yıllara ait çalışmalar konunun öneminin ve konuya artan ilginin bir göstergesidir (13,14).

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM), 2013 Nisan ayından bu yana Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde hizmet vermektedir. AMATEM kliniğimiz bünyesinde yaptığımız bu çalışmada, 2013-2019 yılları arasında OPKB tanısıyla yatarak tedavi gören, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası B/N idame tedavisi ile ayaktan izleme alınan hastaların bir yıllık izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda taburculuk sonrası agonist

tedavi ile düzelme oranlarının incelenmesi, tedavi uyumu ve tedavi sonuçları ile ilişkili sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, elde edilen sonuçlar ile tedavi uyumunu ve başarısını arttıracak önlemler alınması konusunda alanyazına katkı sağlanması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

PSİKOAKTİF MADDE

Psikiyatri klinik pratiğinde “psikoaktif madde” zararlı kullanıma, psikolojik ya da fiziksel bağımlılığa yol açabilen maddelerdir (15). Esrar, kokain, eroin gibi yasadışı maddelerin yanı sıra yasal düzenlemelerle tıbbi amaçlar için reçetelenen benzodiazepinler, amfetaminler gibi ilaçlar, üretimi, alım ve satımı belli ölçülerde devlet denetiminde bulunan uçucular, tütün, etanol gibi ürünler ya da kafein psikoaktif maddeler arasındadır (16). (Araştırmamızda “psikoaktif madde” terimi “madde” olarak anılacaktır).

HAŞHAŞ GELİNCİĞİ, OPIUM ve OPIOİDLER

Opioidler isimlerini gelincikgiller ailesindeki *Papaver* cinsinin bir türünden, renkli çiçekli ve yenilebilir tohumlu bir bitki olan haşhaş gelinciğinden (Latince *papaver somniferum*) alır. Bitkinin Latince ismi *opium*, Antik Yunanca’daki “*opion*”dan (bitki özsuğu) türer ve bitkinin olgunlaşan kapsülüne kesikler atıldığında sıızan süt benzeri özsuğına atıfta bulunur (17,18).

Opiumun psikoaktif etkilerinden sorumlu bileşikler 19. yüzyılda ayrıştırılıp tanımlanmıştır (19). Doğal yolla oluşan alkaloid yapıdaki morfin, kodein başta olmak üzere yaklaşık 20 adet kimyasala opiyatlar denilmiştir (20). Doğada bulunmayan fakat opiyatların kimyasal işlemlerden geçirilmesiyle elde edilen yarı sentetik türevler ya da tamamen kimyasal yöntemler kullanılarak elde edilen sentetik türevler ise opioidler olarak adlandırılır. Kimi kaynaklarda, opioid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösteren tüm maddelere opioid denilmektedir (21).

Opiumdan elde edilebilen doğal opioidler arasında morfin, kodein, tebain, narkotin; yarı-sentetik opioidler içerisinde eroin, hidrokodeon, hidromorfon, buprenorfin, nalokson,

naltrekson; sentetik opioidler kümesindeyse metadon, tramadol, fentanil ve türevleri, levorfanol, petidin, propoksifen, meperidin, loperamid, pentazosin sayılabilir (22-24). Vücutta üretilerek beyin ve diğer organlardaki opioid reseptörlerine bağlanan “endojen opioidler” ise enkefalin, endorfin, dinorfin, neoendorfin, endomorfin, nosiseptindir (25).

Endojen opioidler, her birinin kendi protein öncülünün proteolitik bölünme ve post-translasyonel değişim işlemlerinden geçmesiyle oluşur: Proopiomelanokortinden β -endorfin, proenkefalinden enkefalinler, prodinorfinden dinorfinler sentezlenir. Endorfinler mü reseptörlerine, enkefalinler delta reseptörlerine ve dinorfinler kappa reseptörlerine daha seçicidir (26). Yakın zamanda bulunan endomorfinler ise mü reseptörüne seçicilik gösterir (27).

Endorfin salınımı yapan hücreler hipotalamusun arkuat nükleusunda, nükleus traktus solitariusta, hipofizde ve pankreas ada hücrelerinde yerleşir. Enkefalin spinal trigeminal nükleus ve omurilikte (ağrı); amigdala, hipokampus, lokus seruleus ve frontal kortekste (duygulanım); kaudat nükleus ve globus pallidusta (motor kontrol); medulla oblongatada (otonom sinir sistemi); eminensia medianada (nöroendokrin işlevler), ayrıca adrenal medullada, gastrointestinal sistemin sinir plexuslarında ve ekzokrin bezlerinde yerleşimli hücrelerden; dinorfinler, merkezi sinir sisteminde nöronlar ve astrositlerden; nosiseptin ise merkezi sinir sisteminde nöronlardan, astrositlerden ve nötrofillerden salınır (28,29).

OPIOİD RESEPTÖRLERİ

Eksojen ve endojen opioidler etkilerini opioid reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Beyin ve omurilikte, ayrıca damarlar, kalp, havayolları ve akciğer, bağırsak dokuları ile bağışıklık hücrelerinde opioid reseptörleri bulunur. 1970’lerde keşfedilen ve zamanla yapıları ortaya konulan üç opioid reseptör ailesi mü, delta ve kappa reseptörlerini içerir. Yakın zamanda keşfedilen dördüncü reseptör ailesi Opiate Reseptor-Like Protein-1’dir (30).

Talamus, hipokampus, amigdala ve lokus seruleusta yerleşen mü opioid reseptörleri etkinleştiklerinde analjezi, solunum depresyonu, kabızlık, sedasyon, öfori, miyozis oluşur. Hipokampus, amigdala gibi limbik sistem bölgelerinde, korteks, hipotalamus, nükleus akkumbens (NAc) ve omurilikte yer alan delta opioid reseptörler periferik analjezide, mü opioid reseptör aktivitesinin düzenlenmesinde, kardiyovasküler sistemin işleyişinde rol oynar. Talamus, NAc, ventral tegmental alan (VTA), hipotalamus bölgelerinde yerleşen kappa opioid reseptörler periferik ve santral analjezi, disfori, diürez, endokrin sistemin düzenlenmesi, sedasyon, miyozis etkileri bulunur (28).

Opioid reseptörlerinin dağılımları ve değişik opioidlere olan afiniteleri farklılıklar gösterir. Değişken uçbirleştirme (alternative splicing) ile farklı reseptör alttiplerinin oluşması (örn. *OPRM1* geninden $\mu 1$, $\mu 2$ reseptörleri oluşması), reseptörlerin homo- ya da heterodimerizasyonu, farklı ligandlarla farklı konformasyon değişiklikleri ve hücre içi mesaj iletimi farklılaşmalarının yanı sıra farklı derecelerde β -arrestin aracılı reseptör endositozu da vücutta opioidlerjik sistemin karmaşık çalışma örüntüsünün sebepleri arasındadır (31-33).

Reseptörde endojen opioidlerinkine benzer etki oluşturan veya var olan endojen opioidlerin etkilerini arttıran maddeler opioid agonisti, benzer etkileri kısmi derecede oluşturanlar opioid parsiyel agonisti, reseptöre bağlanmasıyla endojen opioidin etki göstermesini engelleyen maddelerse opioid antagonist olarak adlandırılır. Bir opioid, belli reseptör ailesine agonist/kısmi agonist iken bir diğerine antagonist olabilir veya tümüne agonizma veya antagonizma gösterebilir. Örneğin nalbupin parenteral kullanımda güçlü kappa-reseptör agonist ve mü-reseptör kısmi antagonist, levorfanol mü-, delta- ve kappa-reseptör agonist özellikte opioidlerdir (34,35). Ayrıca, opioidlerin diğer nörotransmitter dizgeleriyle etkileşimleri; bazı sentetik opioidlerin taşıyıcı proteinler üzerinden serotonerjik, noradrenerjik etkinliği değiştirmeleriyle örneklenebilmektedir (36,37).

OPIOİDLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Eksojen opioidlerin farmakodinamik açıdan olduğu kadar yağda çözünürlük, metabolizma, vücuttan atılım gibi farmakokinetik açılardan gösterdikleri farklılıklar, klinik kullanımda belirgin değişikliklere yol açar. Burada eksojen opioidlerin ilkörneği olan morfinin ve diasetilmorfinin yani bilinen adıyla eroinin farmakokinetik özelliklerinden bahsedilecektir.

Morfin sindirim kanalından, nazal mukozadan ve akciğerden hızla emilir. Ağız yoluyla kullanımda %90'lık kısmı karaciğerde glukronik asit ile konjugasyona ve az oranda demetilasyona uğrar. Karaciğerdeki yoğun metabolizma sonucu düşük biyoyararlanım nedeniyle tıbbi kullanımda parenteral yollar tercih edilir (örn. damar içi, cilt altı, epidural vb). Emildikten sonra dalak, karaciğer ve böbrekler gibi parankimatöz dokularda toplanma eğilimindeki morfinin kan-beyin bariyerini geçiş miktarı düşüktür. Analjezik etki damar içi uygulamada yaklaşık 20-30 dakika sonra başlar, beyindeki derişimi en yüksek değere yaklaşık 1 saatte ulaşır ve azami ağrı kesici etki 1-1.5 saat sonrasında görülür. Morfinin başlıca iki metabolitinden morfin-3-glukronidin analjezik etkisi azdır fakat nöron-uyarıcı etkileri bulunur (38). Diğer metabolit morfin-6-glukronidin analjezik etkisi morfenden fazladır ancak suda çözünürlüğün artması nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemez ve süregelen morfin kullanımı

haricinde merkezi opioiderjik etkilere katkıda bulunmaz. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlar ya da P-glikoprotein taşıyıcının bloke edilmesi, morfin-6-glukuronidin etkisini artırarak tahmin edilemez klinik sonuçlar oluşturabilir. Morfin metabolitleri %90 idrar yoluyla atılır (39).

Eroin morfinin 3,6-diasetillenmiş yarı sentetik türevidir. Fiziksel olarak eroin beyaz, kokusuz ve acı tat veren kristalize bir tozdur. Merkezi sinir sisteminde eroin esteraz enzimlerince morfine göre daha güçlü mü opioid reseptör agonisti monoasetilmorfine, diğer dokularda ise 6-monoasetilmorfine ve sonrasında morfine metabolize olur. İlk geçiş metabolizmasına uğradığı için ağızdan kullanım tercih edilmez. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Yağda çözünübilirliği morfinden 10 kat fazladır, kan-beyin bariyerini hızlıca geçer ve etkisi çabuk başlar. Etkisi 4-6 saat sürdüğü için gün içinde tekrarlayan dozlarda kullanımı yaygındır (40-42).

OPIOİDLERİN ETKİLERİ

Opioidler, hücrede adenilat siklaz etkinliğini ve hücre içi siklik adenosin monofosfatı azaltan inhibitör G proteini reseptörlere bağlanırlar; ancak, inhibe ettikleri hücrenin niteliğine veya ara nöron olup olmamasına göre net etkileri etkinleştirici ya da etkinlik azaltıcı olabilir. Örneğin NAc'de postsinaptik dopaminerjik nöronlarla sinaps yapan presinaptik gama aminobütirik asit nöronlarının inhibisyonuna yol açarak, dopaminerjik nöronları dizinhibe ederler, yani etkinliklerini artırır. Opioidler reseptör düzeyinde akut etkilerin yanı sıra epigenetik mekanizmalar, ribonükleik asit modifikasyonu ve gen ekspresyonu modülasyonu ile sinyal kaskadlarını etkilerler, metabolizmada uzun vadeli değişiklikler yaratırlar. Opioidlerin az veya çok etki göstermedikleri bedensel işlev yok gibidir; sinir, kas-hareket, sindirim, kalp-damar, içsalgı ve bağışıklık dizgeleri üzerinde etkileri bulunur (43). Bunların bir kısmı yüzyıllardır faydalanılan sağaltıcı etkilerken, diğer bazıları günümüzde baş edilmek zorunda kalınan, yer yer tedaviyi kısıtlayan yan etkilerdir. Opioidlerin etkileri merkezi sinir sistemi ilişkili ya da periferik etkiler şeklinde ayırt edilerek incelenebilir (44,45).

Merkezi Sinir Sisteminde Opioiderjik Etkiler

Opioidler hem supraspinal ve hem spinal düzeyde etki eden, ağrının hem duyuşsal hem de emosyonel unsurlarını azaltan güçlü ağrı kesicilerdir (analjezi). Beyin ödül sistemi içerisindeki VTA'dan dopamin salınımını artırmak, lokus seruleusta noradrenerjik aktiviteyi baskılamak, kortizol üretimini azaltmak yoluyla iyilik hali, kaygısızlık, öfori, "yükselme" hissi oluştururlar.

Beyin sapında retiküler etkinleştirici dizge nöronlarının baskılanmasıyla hafızayı etkilemeksizin uyuşukluk, bilinçte sislenme hali, konuşma ve bilişsel işlevlerde azalma oluştururlar. Uykunun hızlı göz hareketi-olmayan ve hızlı göz hareketi evrelerini etkilerler ve derin uyku süresini azaltırlar. Medulla ve pontaki solunum merkezlerinde, kandaki karbondioksit ve oksijen oranını ölçen kemoreseptörler üzerinden solunumu deprese ederler. Anti-tusif etkilerinin büyük ölçüde medulla oblongatadaki öksürük merkezinde mü ve kappa opioid reseptörleri üzerinden gerçekleştiği düşünülür (46). Kortikal okülomotor merkez üzerinde inhibitör etkisinin kalkmasıyla parasempatik yollar baskın hale gelir ve gözbebeği küçülür (miyozis), bu etki opioid antagonistleriyle ya da atropinle geri dönüşlüdür ve tolerans gelişimi izlenmez. Supraspinal mekanizmalarca gövde kaslarında katılık oluşturabilirler. Bulantı ve kusma, beyin sapında kemoreseptör tetikleme alanının doğrudan etkilenmesiyle oluşur. Anterior hipotalamustaki termoregülatuar merkezde mü opioid reseptör agonizması vücut sıcaklığında artmaya, kappa opioid reseptör agonizması vücut sıcaklığında azalmaya yol açar (44).

Periferde Opioiderjik Etkiler

Normalde hafif bradikardi dışında kardiyak ve vasküler etki göstermeyen opioidler, kalp rezervi düşük kişilerde histamin salınımına ve merkezi vazomotor tonus mekanizmalarında baskılanmaya bağlı periferik arteriyel-venöz dilatasyon ve hipotansiyon yapabilirler. Mide asidi salınımında azalma ve kasılmaların baskılanması bulantıya yol açabilir. Enterik pleksuslar üzerindeki opioiderjik etkiler dinlenme tonusunu artırır, peristaltizmi azaltır ve kabızlık gelişir. Biliyer düz kasların ve Oddi sfinkterinin kasılması nedeniyle safra yollarında biliyer ve pankreatik reflü meydana gelebilir. Azalmış böbrek plazma akımına, renal tübüler sodyum emiliminin artmasına veya anti-diüretik hormon salınımı artışına bağlı oligüri gelişebilir. Morfin, beyinde ve hipofiz bezinde mü ve kappa opioid reseptörleri aracılı oksitosin düzeyini azaltıcı etkiyle rahim kasılmalarını azaltır (47). Opioiderjik etkilerle anti-diüretik hormon, prolaktin ve somatotropin salınımında artış; lüteinizan hormon salınımında azalma izlenir; testosteron düzeyinde azalmayla birlikte libido olumsuz etkilenir. Omurilik düzeyindeki kaşıntı ilişkili duyuşal sinir devreleri üzerinden ve periferik histamin salınımıyla opioidler kaşıntı, kızarıklık, terleme, ısınma ve ürtiker yapabilir. Opioidler gerek sempatik sinir sistemi ya da hipotalamus-hipofiz aksı aracılığıyla, gerek doğrudan bağışıklık hücreleri üzerinden lenfosit çoğalması, antikör üretimi, kemotaksis ve doğal öldürücü hücrelerin sitolitik etkinlikleri üzerinde etkilere sahiptir (44,45).

Opioid İntoksikasyonu

Opioid zehirlenmesinde sedasyon, solunum depresyonu, bulantı, kusma ve kabızlık izlenir. Şiddetli zehirlenmelerde kalp atımında ve solunum hızında yavaşlama, miyozis (ya da seyrek olarak şiddetli zehirlenmelerde hiperkarbi ve hipoksinin tetiklediği sempatik aktivite artışına bağlı midriazis) (48), konfüzyon ve reflekslerde azalma görülür, tablo koma veya ölüme ilerleyebilir. Solunumun baskılanması, aşırı doz opioide bağlı ölümlerin en sık nedenidir (49).

Opioid Yoksunluğu

Opioid mü agonistlerinin günler-haftalar süren kullanımı sonrasında nöroadaptif değişiklikler ve tolerans gelişir, agonist alınmadığı ya da bir kısmi-agonist/antagonist alındığı zaman olumsuz bir deneyim olarak yaşantılanan yoksunluk olgusu meydana çıkar. Opioid yoksunluğunda aşırma, kışkırtma (ajitasyon), kas ağrıları, karın krampları, huzursuzluk, bedensel salgılarda (ishal, burun akıntısı, göz yaşarması, terleme gibi) artış, artmış kan basıncı, artmış kalp hızı, esneme, tüylerin diken diken olması, midriazis, sıcak-soğuk basmaları, bulantı-kusma ve uykusuzluk görülür (50). Klinik ortamlarda yoksunluğun izlenmesinde salgılarda artış, kardiyovasküler sempatik uyarılma belirtileri, piloereksiyon ve göz bebeğinde genişleme belirtileri gibi nesnel belirtilerden faydalanılabilir.

OPIOİDLERİN KLİNİK KULLANIMLARI

Opioidler klinik pratikte analjezi, akut pulmoner ödem, öksürük, ishal, titreme ve anestezi için, ayrıca OPKB'de arındırma ve idame tedavilerinde kullanılır. Opioid tedaviler sırasında kafa travmalarında intrakraniyal basınç artışı riskine karşı, solunum sıkıntısında solunum depresyonuna karşı, karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde birikime bağlı aşırı doz riskine karşı dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimleri bakımından; merkezi sinir sistemi ve solunum depresyonu nedeniyle sedatif-hipnotiklerle birlikte kullanımları önerilmez. Anti-psikotiklerle kullanımda sedasyon, solunum depresyonu, antimuskarinik ve alfa-blokaj etkilerin artışına dikkat edilmelidir. Serotonerjik sendrom ve hipertansiyon açısından monoamin oksidaz inhibitörleri ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile etkileşimleri dikkate alınmalıdır (44).

Morfin, ağır ve süregelen ağrılarda en etkin ilaçlardan biridir ve etkililik bakımından diğer ilaçlar için referans kabul edilir. Günümüzde çok yaygın olmamakla birlikte kaza ya da cerrahi işlem nedeni kısa süreli ağrı dindirmekte ya da palyatif bakımda halen kullanımdadır. Eroin için günümüzde İngiltere, Hollanda ve İsviçre gibi birkaç ülkede opioid yerine koyma tedavisinde kullanılması dışında yasal ve medikal klinik kullanım alanı yoktur (44,51).

Şiddetli bağımlılık potansiyelleri nedeniyle opioidlerin reçetelenmesi, diğer birçok ülkedeki gibi ülkemizde de çeşitli şartlarla sınırlandırılmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun Kırmızı Reçeteye Tabi İlaçlar listesinde 03.02.2021 tarihi itibarıyla mevcut 15 ilaç etken maddesinin 13'ünü opioidler oluşturmaktadır (52).

BAĞIMLILIK AÇISINDAN OPIOİDLER

Kötüye kullanılan tüm opioidler mü opioid reseptör agonisti özellik taşıy ve farmakolojik etkiler açısından morfine benzerler. Morfinin ve diğer terapötik kullanımı olan opioidlerin kötüye kullanımı, erişim imkanları nedeniyle çoğunlukla sağlık alanında çalışanlarda ya da analjezi, öksürük, kabızlık giderme veya idame tedavileri gibi tıbbi gerekçelerle başlatılmış bir tedavi sürecinde yer alan hastalarda görülür. Eroin, dünyada en yaygın kullanılan ve bağımlılık potansiyeli en yüksek olan opioiddir. Morfine kıyasla eroine karşı tolerans daha hızlı gelişir ve birkaç defa kullanım sonrasında dahi bağımlılık tablosu oluşabilir (53,54).

Ağrı, kaygı, sıkıntı yakınması olmadan ilk defa opioid kullanan bir kişide sersemlik, bulantı, disforinin ağırlıkla eşlik ettiği nahoş bir deneyim yaşanma ihtimali bulunsa da, kullanıcıların çoğunda özgüven artışı, duygudurumda yükselme, sakinlik, neşe, rahatlık, kaygı ve sıkıntılardan kurtulma hali tarif edilir. Damar içi kullanım sonrası kullanıcılar yoğun keyif hali, karın bölgesinde orgazma benzer kasılmalarla birkaç dakika süren ve tekrar kullanım için yoğun arzu uyandıran bir histen ("rush") bahsederler. Sonrasında oluşan uyuşukluk halinde kişiler sessiz, ilgisiz, içe çekilmiş, dikkat ve biliş açısından zayıflamış izlenirler. Giderek yoğun ve sık hale gelen kullanımla birlikte birbirini takip eden öfori-durgunluk-yoksunluk döngüleri nedeniyle kişinin sosyal becerileri ve çevresiyle ilişkilerinde, gündelik iş ve sorumluluklarına uyumunda, fiziksel ve psikolojik sağlığında bozulmalar görülür (54).

OPIOİDLERİN KULLANIM YOLLARI

Eroin kullanıcıları ağızdan kullanım tercih etmemektedir. Farklı düzeneklerle yakılarak ya da ısıtılarak dumanının solunum yoluyla inhalasyonu, toz halinde burun içine çekilerek burun mukozasından emilmesi, sulandırılarak damar içi kullanımı gibi çeşitli parenteral yöntemlerle eroin kullanılmaktadır. Etkinin yetersiz gelmeye başlaması ya da buruna çekilerek kullanımla burun içerisinde lezyonlar oluşmasıyla kullanımın zorlaşması, kişiyi daha hızlı ve kuvvetli etki oluşturan damar içi kullanım gibi yöntemlere yönlendirebilir (54).

MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI

Günümüzde psikiyatrik bozukluklar için kullanılmakta olan başlıca iki tıbbi tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD) (55) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'dır (DSM) (1).

Hastalıkların Uluslararası Sınıflamasına Göre Madde Kullanım Bozuklukları

1994 yılından beri kullanımda olan ve 2022'den itibaren yerini ICD-11'e bırakması planlanan ICD-10'da yer alan "Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Zihinsel ve Davranışsal Bozukluklar" başlığında, bir ya da daha fazla sayıda medikal ya da medikal-dışı amaçlı psikoaktif madde kullanımıyla ilişkilendirilen ve şiddet ya da klinik özellikler bakımından farklılıklar gösteren bozukluklar sınıflandırılmıştır. On madde sınıfı ya da grubu (alkol, opioidler, kannabinoidler, sedatif ya da hipnotikler, kokain; kafein dahil uyarıcılar, varsandiranlar, tütün, uçucu ajanlar, çoklu) ile bunlarla ilişkili 10 klinik durum tanımlanmakta, klinik durumların tümünün bazı maddeler için geçerli olmayabileceği vurgulanmaktadır (56).

Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması'nın son sürümü ICD-11'de "Madde Kullanımına Bağlı Bozukluklar" başlığında bu bozuklukların "belirli ilaçlar da dahil olmak üzere psikoaktif özelliklere sahip maddelerin tek bir defa veya tekrarlanan kullanımlarıyla ilişkili bozuklukları içerdiği" ve psikoaktif maddelerin "tipik olarak, ilk kullanımlarında, tekrarlanan kullanımlar için ödüllendirici ve pekiştirici olan hoş veya çekici psikoaktif etkiler ürettiği, devamlı kullanım durumunda bu maddelerin çoğunun bağımlılık yaratabilme potansiyeline sahip olduğu ve hem zihinsel hem de bedensel sağlığa pek çok bakımdan zarar verme riski taşıdıkları" belirtilmektedir. ICD-11'de on dört psikoaktif madde sınıfı veya grubu, ayrıca psikoaktif olmayan fakat tıbbi-olmayan zararlı kullanımları olan maddeler gruplamaya dahil edilmiştir. Psikoaktif madde türüne uygulanabilen tanı kategorileri beş başlık altında (zararlı psikoaktif madde kullanım dönemi, zararlı örüntüde psikoaktif madde kullanımı, madde bağımlılığı, madde zehirlenmesi, madde çekilmesi) ve madde-kaynaklı psikiyatrik bozukluklar sekiz başlık altında (deliryum, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, takıntı-zorlantı bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu, amnestik bozukluk, demans) sınıflandırılmıştır. Her madde için tüm tanı kategorilerinin uygulanabilir olmadığı ve bir maddenin tüm madde-kaynaklı psikiyatrik tanıları oluşturamayabileceği vurgulanmıştır (55).

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'e Göre Madde Kullanım Bozuklukları

Madde ile ilişkili bozukluklar, 2013 tarihli DSM-5'te madde kullanım bozuklukları ve maddenin yol açtığı bozukluklar olarak ele alınır ve 10 ayrı madde kümesini kapsamaktadır: alkol, kafein, kannabis ve sentetik türevleri, hallüsinojenler, inhalanlar, opioidler, sedatif, hipnotik ve anksiyolitikler, uyarıcılar, tütün ve diğer (ya da bilinmeyen) maddeler. 10 madde türü içerisinde kafein için MKB tanımlanmamıştır (1).

Belirlenmiş maddelerden herhangi biri için kullanım bozukluğu tanısı konulması için DSM-5'te belirlenmiş on bir tanı ölçütü o maddeye uyarlanarak kullanılır; on iki aylık süre içinde bu on bir belirtiden en az iki tanesinin karşılanması ve klinik açıdan belirgin bir sıkıntının ve işlevsellikte azalmanın eşlik etmesi halinde tanı konulur. On bir ölçüt kendi aralarında yetersiz denetim (ilk dört ölçüt), toplumsal işlevlerde bozulma (beşinci, altıncı ve yedinci ölçütler), tehlikeli kullanım (sekizinci ve dokuzuncu ölçütler) ve farmakoloji (son iki ölçüt) ilişkili ölçütler olarak ayrıştır (1).

Madde kullanım bozukluğu tanısı için DSM-5'te üç adet şiddet belirleyicisi (hafif, orta ve şiddetli düzey) tanımlanmış olup yukarıda sayılmış 11 belirtiden 2-3 adedi mevcut ise ağır olmayan MKB'den, 4-5 belirti mevcut ise orta şiddette MKB'den ve 6 veya daha çok belirti varlığında ağır şiddette MKB'den bahsedilir. Madde kullanımına bağlı bağımlılık sendromu, orta ve ağır şiddette MKB'yi kapsar. Ağır belirlenimci haricinde iki adet gidiş belirleyicisi (erken düzelme durumunda, kalıcı düzelme ile giden) ve iki adet betimleyici özellik belirleyicisi (idame sağaltımında, denetimli çevrede) tanımlanmıştır (1).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU TANISI ve İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLAR

DSM-5'te Opioidle İlişkili Bozukluklar başlığında OPKB, opioid esikliği, opioid yoksunluğu, opioidin yol açtığı diğer bozukluklar ve tanımlanmamış opioidle ilişkili bozukluklar yer alır. Opioid esikliği ve opioid yoksunluğu opioid kullanımıyla ilişkili klinik iki durum olarak tanımlanır. Opioidin yol açtığı diğer bozukluklar içerisinde opioid kullanımı sonrası gelişen ve esiklik ve yoksunlukla açıklanamayacak denli ağır klinik belirtilerle seyreden depresyon bozukluğu, kaygı bozukluğu, uyku bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu ve (esiklikle veya yoksunlukla ilişkili) deliryum tanıları bulunur (1).

Opioid Kullanım Bozukluğu Tanısı İçin A Tanı Ölçütünde Yer Alan 11 Belirti

1. İstendiğinden daha büyük ölçüde veya uzun süreli opioid kullanımı.

2. Opioid kullanmayı bırakma veya denetim altında tutma isteği veya sonuçsuz çabalar.
3. Opioid elde etmek, kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok vakit ayırma.
4. Opioid kullanımı için güçlü biçimde istek duyma veya kendini zorlanmış hissetme.
5. Tekrar eden opioid kullanımı sonucu sorumluluklarını yerine getirememe (işte, okulda, evde).
6. Olumsuz etkilerine rağmen opioid kullanmaya devam etme (toplumsal ve kişiler arası sorunlar).
7. Opioid kullanımından dolayı günlük etkinliklerin azaltılması veya bırakılması (iş, eğlence, vb).
8. Tehlikeli olabilecek durumlarda dahi opioid kullanımına devam etme.
9. Olumsuz bedensel veya ruhsal etkilerinin bilinmesine rağmen opioid kullanmayı sürdürme.
10. Opioid etkilerine tolerans gelişmiş olması; yani aynı etki için miktarı giderek artırma veya aynı ölçülerde kullanıma karşılık azalan etki görülmesi.
11. Opioid ilişkili yoksunluk belirtileri görülmesi.

DSM-5'te Opioid Kullanım Bozukluğu Tanısı İçin Gidiş Belirleyicileri

Erken düzelme durumunda: Daha önce OPKB için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmış olup, A4 tanı ölçütü (opioid kullanımı için yoğun istek, aşırma) dışında hiçbir tanı ölçütü, 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az üç aydır karşılanmamaktadır.

Kalıcı düzelme ile giden: Daha önce OPKB için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmış olup, A4 tanı ölçütü (opioid kullanımı için yoğun istek, aşırma) dışında hiçbir tanı ölçütü, 12 ay ya da daha uzun bir süredir hiçbir zaman karşılanmamaktadır.

DSM-5'te Opioid Kullanım Bozukluğu Tanısı İçin Betimleyici Özellik Belirleyicileri

İdame sağaltımında: Kişi metadon ya da buprenorfin gibi reçetelenen bir opioid agonisti veya kısmi agonisti kullanıyorsa ve kullandığı ilaç için tolerans ve yoksunluk haricinde OPKB ölçütlerinin hiçbirini karşılamıyorsa bu ek belirleyici kullanılır. Opioid antagonistiyile sürdürme tedavisi için de bu kategorinin kullanımı uygundur.

Denetimli çevrede: Kişinin cezaevi, hastane gibi ortamlarda olduğu gibi, bulunduğu çevre dolayısıyla opioidlere ulaşımı kısıtlanmaktaysa bu belirleyici kullanılır.

Ağırlığın belirlenmesi: Yukarıda DSM-5'e göre MKB başlığında değinildiği gibi, OPKB için A tanı kriterindeki 11 belirtinin kaç adedinin bulunduğuna göre ağır olmayan (2-3 adet), orta (4-5 adet) ve ağır (6-11 adet) derecelerde OPKB'den bahsedilir.

Opioid esrikliğı: Yakın geçmişte opioid kullanılmasıyla birlikte (A ölçütü), kullanım sırasında ya da sonrasında klinik açıdan anlamlı, sorunlu davranışsal ya da ruhsal değişiklikler yaşanan (B ölçütü), göz bebeklerinde daralma ya da şiddetli tablolarda genişlemenin yanı sıra uyuşukluk, geveleyerek konuşma ya da dikkat veya bellek bozukluğu belirtilerinin en az birinin eklendiğı (C ölçütü), başka bir sağlık durumu, başka bir madde kullanımı ya da başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamayan (D ölçütü) tablodur. Algı bozuklukları eşlik edebilir ya da etmeyebilir.

Opioid yoksunluğu: Aşırı ölçüde ve birkaç hafta ya da daha uzun süreyle opioid kullanımının ardından kullanımın azaltılması veya bırakılması ya da belirli süre opioid kullanımı ardından bir opioid antagonistinin alınması sonrasında (A ölçütü) dakikalar ya da birkaç gün içerisinde gelişen; disfori, bulantı-kusma, kas sızıları, gözyaşı akması ya da burun akıntısı, gözbebeklerinde büyüme-tüylerde dikleşme-terleme, ishal, esneme, ateş, uykusuzluk şeklinde sıralanan dokuz belirtiden üç veya daha fazlasının bir arada görüldüğü (B ölçütü), klinik açıdan belirgin sıkıntıya ya da toplumsal, mesleksel ya da önemli diğer alanlarda işlevsellikte azalmaya neden olan (C ölçütü), başka bir sağlık durumu, başka bir madde kullanımı ya da başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamayan (D ölçütü) tablodur (1).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde eroinin ve diğer opioidlerin kullanımı sosyopolitik ve ekonomik faktörlerle yakından ilişkilidir. Yasadışı opioid pazarlarında belli bir tür opioidin tercih edilmesinde o opioidin bulunabilirliği, düzenli tedariki, fiyatı, ilgili yasal kısıtlamaların derecesi, reçetelenebilir opioidlerin sağlık kuruluşlarınca sunulma imkan ve tutumları, opioid kullanımına yönelik sunulan tedavi imkanlarının kapsamı ve yaygınlığı, hastalar açısından maliyet-etkinliği ve daha birçok etmen etki gösterir. Reçetelenen opioid kullanımı sonrası bağımlılık gelişmesi oranı yaklaşık her 5 kişide bir olarak (%18.2) bildirilmekte (57) ve opioidlerin kötüye kullanımları günümüzde de ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 2016 yılında dünyada tahminen 26.8 milyon kişi OPKB tanılıdır. Tıbbi ya da tıbbi olmayan amaçlarla opioid kullanan kişiler değerlendirildiğinde, 2017 yılında küresel olarak 53.4 milyon opioid kullanıcısı olduğu tahmin edilmektedir ve aynı yıl dünya çapındaki 100.000'i aşkın opioid aşırı doz ölümünün 47.000'den fazlası Amerika Birleşik Devletleri'nde

(ABD) meydana gelmiştir. 2015'te ABD'de erişkinlerin %37.8'i reçetelenmiş opioid kullanmış, %4.7'si doktor önerisi dışında, yani tıbbi amaçlar dışında opioid kullanmış ve %0.8'inin reçetelenmiş opioid kullanım bozukluğu tanısı olduğu tahmin edilmiştir (5). 2001-2012 yılları arasında ABD'de eroın kullanımı prevalansı %0.33'ten %1.6'ya ve eroın kullanım bozukluğu prevalansı %0.21'den %0.69'a yükselmiştir (58). 2019'da ABD'de tıbbi-amaç-dışı opioid kullanımını bildiren kişi sayısı (evsizler ve kurumda kalanlar hariç) 10 milyona yakın olup 9.3 milyon kişi reçetelenen opioid, 745.000 kişi eroın, yaklaşık 400.000 kişi de her ikisini birden olarak belirtilmiştir (59). MKB olan 20 milyon Amerikalı'nın iki milyonunun reçeteli opioid ağrı kesici ilaçlar, 500 bininin eroın kullanmakta olduğu belirtilmektedir. Kronik opioid tedavisi gören hastaların %50'ye yakını OPKB kriterlerini karşılamaktadır.

Türkiye'de bağımlılık tedavi merkezlerine yatarak tedavi görmek amacıyla 2020 yılında başvuran kişi sayısı mükerrer vakalar dahil 12.269 olup, bunların 7.238'i OPKB tanısı ile (58.9) (60). 2019'de ise aynı oran %64.3 olarak verilmiş olup opioidler arasında en çok kullanılan madde eroındır (eroın %60, diğer opioidler %4.3) (61). 2019 yılına ait Türkiye Uyuşturucu Raporu'nda maddelere göre tedavi başvuru oranları içerisinde %62.1 oranı ile eroın başta gelmektedir. Rapora göre tedavi başvuruları 20-29 yaşlar arasında yoğunlaşmıştır ve erkeklerde madde kullanım sıklığındaki fazlalığa bağlı olarak tedavi başvurularının tamamına yakını (%95.5) erkeklere aittir. Opioid kullanımı ve bağımlılığının yaygınlığı yaşa ve cinsiyete göre değiştiği, erkeklerin opioid kullanma olasılığının çok daha yüksek olduğu, opioidle ilişkili aşırı dozların çoğunluğunu oluşturdukları bildirilmiştir (62).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNUN NÖROBİYOLOJİSİ

Madde kullanımının nörobiyolojisi; madde kullanım bozukluklarında karşımıza çıkan öfori, haz verici hisler, tolerans, yoksunluk, kompulsif madde kullanımı, yıllar süren bırakma dönemine karşın ortaya çıkabilen aşırma ve ilişkili öznel ve nesnel olguların; beyindeki çeşitli bölgeler, yollar, nörotransmitterler aracılığıyla ve nörobilimsel temeller üzerinde nasıl meydana geldiğinin açıklanmasıdır. Elde edilen bilgilerin kaynakları arasında hayvan prototip deneyleri, insan görüntüleme ve genetik çalışmaları bulunur (5).

Opioidler (ve ortak biçimde diğer maddeler) VTA'dan başlayan ve ödül merkezi olarak bilinen NAc'de dopamin salınımına yol açan mezokortikolimbik dopaminerjik yolda etkinliği artırır. Opioidler bu etkileri hem dopaminerjik nöronlar üzerindeki opioidlerjik reseptörleri doğrudan uymalarıyla hem de dopaminerjik nöronlar üzerine inhibe edici etkileri bulunan gama aminobütirik asit nöronlarını inhibe etmeleriyle gerçekleştirir (63). Mü reseptörlerin

aracılık ettiği bu süreç sırasında madde esrikliği, öfori ve yükselme hissi yaşıntılanır ve sonraki madde kullanımları için güçlü bir olumlu pekiştireçtir. Haz verici deneyime katkı sağlayan diğer nörobiyolojik süreçler arasında delta opioid, endokannabinoid ya da oreksin reseptörlerinin uyarılması, limbik sistemdeki haz alma üzerine özelleşmiş kimi noktalarında etkinleşme yer aldığı düşünölmektedir (64).

Opioidlerin bu yolla, doğada bulunan ve gündelik hayatta kişinin normal ilgisini çeken doğal ödöllerin sağladığının çok ötesinde bir yoğunlukta dopamin salgısına yol açmaları, dopaminerjik ve ilişkili diğer dizgelerde homeostatik dengeler gereği bir karşıt tepki oluşturur. Opioid kullanımından sonra gelişen NAc ya da ventral ve dorsal striatumda dopamin D2 reseptörlerinde düşük seviyeye ayarlanma, sonraki madde kullanımlarında deneyimlenecek haz deneyiminde azalmaya ve aynı hazzı almak için artan miktarda opioid gereksinimine yani toleransa yol açan mekanizma olarak önerilmektedir (65). Amigdalada, stresle ilişkili bir nörotransmitter olan kortikotropin salgılatıcı hormon artışı, NAc’de kappa opioid reseptör artışı ise net etkileri disfori olan karşıt süreç gelişimine, madde esrikliğinin tam tersi olarak düşünölebilecek ve madde esrikliğinin zamanla kaybolmasından sonra baskınlaşıp belirginleşecek nahoş yaşıntı hissi olan yoksunluğa ve yoksunluğun bedensel belirtilere yol açan mekanizma olarak öne çıkmaktadır ve olumsuz pekiştireç özelliği taşır. Tolerans ve yoksunluğun madde kullanılmaksızın geçen zamanla azalma göstermesi, yukarıda bahsedilen karşıt tepki süreçlerinin zamanla yatışmasıyla açıklanabilmektedir. İlk madde alımı sırasında bu karşıt tepkisel süreçler henüz ortada olmayıp, sonraki tüm esriklik hallerinde karşıt tepki olarak eşlik ettiği için, bazı araştırmacılar sonraki hiçbir öfori deneyiminin ilk kullanımın yarattığı deneyiminin ötesine geçemeyeceğini öne sürerler (66).

Aralıklı madde kullanımının sıklığında, olumlu ve olumsuz pekiştireç etkiler sonucunda artma görülmesiyle madde kullanımı bir alışkanlık haline dönuşmeye başlar. Alışkanlık haline dönuşme sürecinde öne sürölen mekanizma, NAc’den çıkan uyarıların ortabeyin ile dorsal striatuma ulaşması ve nörofizyolojik değişiklikler yaratmasıdır. Düzenli madde kullanımıyla dorsal striatumda meydana gelen bu değişikliklerle; madde kullanımının otomatikleşmiş ve sonuçları önemsenmez bir hale geldiği öne sürölür. Bağımlılıkta izlenen “bir anda kendini madde kullanırken” ya da “kontrolden çıkmışken bulma”, stres altında ya da dikkatsizlik anlarında madde kullanımının artması gibi davranışlar bu temelde açıklanabilmektedir (67).

Son birkaç onyılda mezokortikolimbik dopamin dizgesinin ödöl “arama” davranışıyla, bilişsel süreçlerin ağırlıkta olduğu “hoşlanma, beğenme” süreçlerinin ise kortikal süreçlerle ilişkili olduğu ayrımını savunan araştırmalar mevcuttur. Bu yaklaşıma göre bağımlı kişilerde,

artık hoşlanmasalar ya da bırakmak isteseler dahi, tetikleyici uyaranlar ve ipuçlarıyla karşılaştığında, hassaslaşmış mezokortikolimbik dopamin ve mezolimbik glutamat dizgeleri aracılığıyla VTA, NAc, neostriatum ve limbik kortekste aşırı etkinleşme oluşur, “madde arama” davranışını tetiklenir. Bu süreçte, bahsedilen beyin bölgelerindeki sinir hücrelerinin dendritik çıkıntı miktarlarındaki değişim gibi anatomik değişikliklerin de rol oynadığı düşünülür. Madde kullanımına uzun süre ara verilmiş olsa dahi etkinleşebilen, ayrıca strese ve duygulanımdaki dalgalanmalara duyarlı olan bu mekanizmalar aşermeyi açıklamakta kullanılmaktadır (68-70).

Madde kullanımının beyin nörobiyolojisinde belirgin etkilerinin görüldüğü diğer bir bölge prefrontal korteks; özellikle anterior singulat girus, dorsolateral prefrontal korteks ve inferior frontal kortektir. Normal şartlarda prefrontal korteks ve aracılık ettiği yürütücü ve inhibitör işlevler, uzun vadeli hedeflere yönelebilmek açısından algılanan ödüller ve şartlarla ilgili değerlendirmeler yapar, dürtüsel ve anlık hedeflere yönelik eylemlere karşı kişinin kendisini denetlemesine aracılık ederler. Bağımlılık sürecinde bilişin bu önemli unsurlarında yaşanan sorunlar, bırakmaya istekliliği, isteklilik olsa dahi bunu başarabilmeyi önemli ölçüde etkiler, hatta bu bilişsel kaynakların madde ile ilişkili düşünce uğraşlarına ve zorlantılı davranışların sürdürülmesine yönlendirildiği söylenebilir (71,72).

Bağımlılıkta etkilendiği gösterilen bölgelerden biri de bedensel duyumların içsel algılara dönüştürülmesi, kendilik algısının oluşturulması ve ağrının, duyguların yaşanmasında fizyolojik rol oynayan insuladır. İnsula, yoksunluk ya da madde ilişkili ipuçlarına maruziyet sırasında bedenden gelen uyarıları aciliyet bildiren içsel deneyimlere dönüştürerek yoksunluk ve madde ilişkili ipuçlarına hassasiyet oluşumuna neden olabilir. Bu etkinliği sırasında beyindeki dürtü ilişkili dizgeleri güçlendirmesinin yanı sıra bilişsel müdahaleleri yapacak olan prefrontal dizgeyi zayıflatabildiği, bu iki dizge arasındaki dengeleyici rolü nedeniyle bağımlılıkta önem taşıdığı düşünülmektedir (73-75).

Sonuç olarak tüm opioid kullanan bireylerde olmasa da (oransal olarak diğer maddelerin ötesinde) önemli bir kesiminde opioidlerin kullanımına başlanması sonrası kullanım süregelen kullanıma ilerler ve tekrarlayan defalarla opioidlere maruz kalan beyinde ödül, dürtü ve güdüleme ile ilişkili bölgelerde yapısal ve işlevsel değişiklikler oluşur. Ödül devresinin ödüle yanıt verme ve uyuşturucuyla ilgili olmayan eylemleri motive etme kapasitesi azalır, duygusal devrelerin strese duyarlılığının artar ve kişinin kendi kendini denetleme kapasitesi bozulur. Bozulmaların neticesinde kişi uğramakta olduğu ciddi zararlara rağmen zorlantılı uyuşturucu aramayı ve kullanmayı kesememekte, güçlü bir bırakma arzusu olsa dahi uyuşturucuyu tüketmeye yönelik güçlü dürtüleri kontrol edememektedir. Bu uyumsuz davranışlardan sorumlu

beyindeki değişiklikler, maddenin kesilmesinden sonra aylar hatta yıllar boyunca devam edebilmektedir (76).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA ETYOLOJİ

Günümüzde MKB'ye yönelik çok yönlü bir etyolojik yaklaşım benimsenmektedir. OPKB'nin başlangıcında, ilerlemesinde ve seyrinde genetik, farmakolojik, çevresel, toplumsal, ailesel, davranışsal ve kişilikle ilişkili etmenlerin varlığı kabul görmektedir (77).

Bağımlılık gelişim sürecinde kişilik özellikleri ve psikopatoloji etkilidir. Aşırı dürtüsellik, riskli davranışlara meyil, yeni şeyler deneme konusunda açıklık, engellenme eşiğinde düşüklük, azalmış özgüven, ilgiyi üzerinde toplamaya eğilim, düşük stres eşiği, kaygınlık gibi kişilik özelliklerinin, erkek cinsiyetin, 25 yaşın altında olmanın bağımlılık gelişimine yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Çocukluk ve ergenlikte hiperaktivite, davranım bozuklukları gibi psikiyatrik tanılar; çocukluk çağında travma, ihmal, istismar öyküsü; ergenlik ve erişkinlikte anksiyete, depresyon, travma-sonrası stres bozukluğu veya anti-sosyal kişilik bozukluğu başta olmak üzere kişilik bozuklukları tanılarının varlığı maddeyi deneme ve MKB ile, aynı zamanda OPKB gelişmesiyle ilişkilidir. Bu özelliklerin belli ölçülerde genetik, epigenetik ve çevresel etkenler aracılığıyla ortaya çıktığı kabul edilir (78,79).

Aile ve çevresel etmenler OPKB etyolojisinde rol oynar. Ebeveyn yokluğu, boşanma, aile içi uyuşmazlıklar ve çatışmalar, destek yokluğu ya da yetersizliği, aşırı denetim ya da aşırı mesafelilik, tutarsız ebeveyn tutumu, aile içi sözel, fiziksel şiddet ya da travmatik yaşantı, ailede alkol-madde bağımlısı birey varlığı gibi etmenlerden her biri kişide MKB gelişmesinde etkili olabilmektedir. Aile üyesinde MKB gelişimi sonrasında aile içi dengeler olumsuz etkilenir ve oluşan yeni dengeler de madde kullanımını bırakmayı zorlaştırabilir (80). Maddi sorunlar, işsizlik, eğitimsizlik, sosyal desteğin azlığı, yüksek suç oranı, akranlarda madde kullanımı, madde kullanımının toplumsal onay bulması, statü ve kazanç elde etme yolu olarak görülmesi, rol model kişilerde madde kullanımı olması, erişimin kolay ve maliyetin düşük olması gibi çevresel etmenler madde kullanan kişi sayısını artırmakta ve ilk kullanım yaşını düşürmektedir. Bu kişilerden bir kısmında, diğer etmenlerin de etkisiyle, MKB gelişmektedir. Engel'in Sistemler Teorisi yardımıyla daha geniş bir açıdan bakıldığında ailenin yanı sıra mahalle, alt-kültür, şehir, toplum ve nihayetinde insanlık gibi birbiriyle etkileşim halinde olan sosyal düzeylerin hepsi bireyde madde kullanımının başlangıcını ve sürdürülmesini etkiler. Ülkeler arasında gelişmişlik seviyesi, diplomatik-siyasal-ekonomik koşullar, eğitim-öğretim olanakları ve madde kullanımına karşı toplumsal tutumlardaki belirgin farklılıklar; küresel düzeyde

madde üretimi, dağılımı ve pazarlanmasını etkilemektedir ve bağımlılığı küresel bir sorun halinde tutmaktadır (81,82).

1970'lerde genetik etmenlerden sadece bir olasılık olarak bahsedilirken (83) ilerleyen on yıllarda pek çok hastalığın olduğu gibi OPKB'nin genetiğine dair farkındalık artmış, araştırmalar bu alanda yoğunlaşmıştır. 1998 tarihli bir ikiz ve evlat edindirme araştırmasında opioid kötüye kullanımına yatkınlığın %38'i opioidlere özgü, %16'sı diğer madde kötüye kullanımlarıyla paylaşılan toplamda %54 oranla genetik faktörlere dayandığı bildirilmiş (84), 2005 tarihli bir gözden geçirmede opioid bağımlılığında kalıtılabilirliğin %55-75 oranında olduğu belirtilmiştir (85). Genom-çapında bağlantı çalışmalarında, kromozom 2 ve 17 (86), ayrıca kromozom 14q'nın belli bir bölgesi (87) opioid bağımlılığıyla ilişkili bulunmuştur. Aday gen araştırmalarında mü-opioid reseptör (*OPRM1*), delta-opioid reseptör (*OPRD1*), dopamine D2 reseptör (*DRD2*), beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (*BDNF*) genlerdeki kimi varyantların OPKB riskinde küçük ölçekli ancak tutarlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). *OPRM1* genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinden bazılarının (örn. A119G) ligandlara afiniteyi, ligand bağlanması sonrası kaskadların etkinleşme derecesini, reseptör endositozunu ve desensitizasyonu (dolayısıyla tolerans gelişimini), protein glikolizasyonunu (ve buna bağlı hücrel ekspresyonu) normal varyanta kıyasla etkilediği gözlenmiştir (89).

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında benimsenen "ortak hastalık, ortak genler" hipotezine göre OPKB poligenik bir hastalıktır ve küçük etkilere sahip varyantlar bir araya gelerek OPKB açısından giderek artan risk meydana getirir. Bu çalışmalarda saptanan OPKB risk artışıyla potansiyel ilişkili varyantlar arasında *OPRM1*, *KCNG2*, *KCNC1*, *CNIH3*, *APBB2*, *RGMA* genleri bulunur ve elde edilen bulgular OPKB kalıtsallığının %11'ini açıklamaktadır (88,90). Tedavilere yanıt da genetik varyantlardan etkilenir; metadonun farmakokinetiğinde yer alan kimi enzim ve proteinlerdeki (*CYP2B6*, *ABCB1*) varyantlar metadona yanıtı orta seviyede değiştirmektedir. Tek nükleotid polimorfizmlerinin çoğunun genomun protein kodlayan genlerinde değil fakat ekspresyonu düzenleyen bölgelerde izlenmesi tüm genom tarama çalışmalarının önemini vurgular (örneğin *ASTN2*, *KCNMA1*, *DUSP4*, *GABBR2*, *ENOX1* genlerinin düzenleyici bölgeleri). OPKB genetik yatkınlığının bir diğer kısmını açıklayan kopya sayısı farklılıkları (copy number variation, CNV) araştırmalarında 18q12.3 ve Xq28'de intergenik delesyonlar ve 1q21.3'deki bir duplikasyon opioid bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (91). Son olarak, tek veya tekrarlayan opioid kullanımı opioidderjik, glutamaterjik ve muhtemelen bağımlılıkla ilişkilendirilen başka yolaklardaki, ödül sistemindeki ve prefrontal kortekste nöronlarda epigenetik mekanizmaları değişikliğe uğratar. Örneğin, opioid

kullanmamış kişilere göre eroin ya da reçetelenen opioid kullanan kişilerde *OPRM1* geni promotor bölgesindeki dezoksiribonükleik asit metilasyonunun opioid bağımlılığıyla ilişkili olduğu, opioid bağımlılarında CREB, FosB gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (92,93). OPKB'nin çok-evreli ve heterojen fenotipli doğası, genetik çalışmaları zor ve potansiyel olarak kaygan bir zemine oturtmaktadır. Farklı kişilerde farklı evrelerde çevresel etkenlerin rolüyle genetik etkenlerin rolü ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Madde kullanımını etkileyen çeşitli psikolojik özelliklerin (örneğin ödül arayışı, risk alıcı davranışlar, dürtüsellik gibi) kendi genetik altyapıları olduğundan da bahsedilebilir. Genetik etkenlerin tümüyle anlaşılabilmesi yolunda nadir varyantlar, gen-çevre ve gen-gen ilişkileri, epigenetik etmenler dikkate alınmalıdır (89).

Davranışçı açıdan, bir davranışın ardından yaşantılanan olumlu deneyimler o davranışı pekiştirir ve tekrarlanma olasılığını artırır. “Olumlu pekiştireç” davranışın ardından kazanılan bir ödülü, “olumsuz pekiştireç” ise davranışla birlikte kaybolan olumsuz bir durumu niteler. Özellikle ilk opioid kullanımında ve gelişen toleransa rağmen sonraki kullanımlarda kişinin deneyimlediği öfori hali, kaygıda azalma gibi akut etkiler opioid kullanımı için olumlu pekiştireç görevi görür. Opioid bağımlılığı geliştiğinde ise kaygı, isteksizlik, sıkıntı verici ve ağrılı bedensel duyumlarla karakterize yoksunluk sendromunun opioid kullanımıyla yatışması, olumsuz pekiştireç rolüyle opioid kullanımının sürdürülmesinde etkili olur. Çevresel etmenler ve madde varlığı ile ilişkili uyaranlar, koşullu uyaranlara dönüşerek ikincil pekiştirici olarak aşermede rol oynarlar. Opioidleri uzun süre ve yüksek sıklıkta kullanan bir kişinin belki yüzlerce defa olumlu ve olumsuz pekiştireç döngüsünden geçmiş olması, nörobiyolojik ve çevresel etkenlerle sıkıca ilişkili de olsa, davranışçı prensiplere etyolojik önem atfeder (94).

Bir diğer etyolojik etmen bireyin doğup büyümesi, gelişmesi sırasında bilinç ve bilinçdışı süreçleri kapsayan psikodinamik özellikler olabilir. Freud ve takip eden psikanalitik ekoller tarafından madde kullanıcılarının psikodinamik özelliklerine dair görüşler mevcuttur. Dürtü teorisi, ego psikolojisi, nesne ilişkileri teorisi bağlamında madde kullanım bozukluklarının oluş ve gelişimine dair çeşitli yaklaşımlar öne sürülmüştür (95).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA TEDAVİ

Biyolojik zemini diğer MKB tanılarına kıyasla daha belirgin olan OPKB’de farmakobiyolojik tedavinin psikososyal yaklaşımlarla desteklenmesi önerilmektedir. Önceki tedavi yanıtları dikkate alınarak, farklı tedavi seçeneklerinin yararları ve riskleri hakkında bilgilendirilen hastayla işbirliği içerisinde psikososyal destekler harekete geçirilmeli, eşzamanlı

bedensel ve psikiyatrik durumlar ele alınmalıdır. Tedavi sürecinde kişinin madde kullanımına sürecin parçası olarak bakılması mümkündür ve tedavinin gözden geçirilmesi, motivasyonel görüşmeler, takip sıklığını artırma, ek psikososyal destek sunulması gibi yaklaşımlar ile kişinin tıbbi takip altında kalması teşvik edilmelidir. Fizyolojik, çevresel-sosyal, psikolojik, duygusal, bilişsel, davranışsal ya da tedavi ilişkili farklılıklar depresmede rol oynayabilir. Yüksek oranda depresme izlenen OPKB'de bireyin uzun süre tedavi sürecinde kalması tedavi başarısının bir göstergesidir ve günümüzde alkol ve madde bağımlılığı tedavi programlarında birincil amaç kişinin olabildiğince uzun süre ayıklık halinde kalmasıdır (10).

Bir MKB tanısı almış kişide, komorbid çoklu madde kullanımı ve duygudurum bozukluğu, kaygı bozuklukları, kişilik bozuklukları görülme oranı yüksektir. Eşzamanlı psikiyatrik bir bozukluk varlığının madde kullanımını kötüleştirmediği; tedavi edilmiş opioid kullanıcılarında zeminde devam eden komorbid psikiyatrik belirti ve bozuklukların depresme ya da tedavi uyumu üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Eştanıların sorgulanması ve bireysel farklılıklara uygun tedavi sunulması, opioid kullanımının tekrarlamasına karşı koruyucudur (96,97).

Alanyazında madde kullanımına ve tedavinin değerlendirilmesine farklı yaklaşımlar mevcutsa da, madde kullanma ve bırakma dönemleriyle seyreden süregelen bir hastalık olan bağımlılıkta, düzelme (yatışma, remisyon) tanımları sıklıkla ayık kalınan süre temelinde belirlenmiştir. DSM-5'e göre erken düzelme, 3 aylık madde kullanmama dönemi olarak; kalıcı düzelme, 12 aylık madde kullanmama dönemi olarak kabul edilir. Depresme (relaps, nüks) kullanımın bırakılmasından sonra yoğun biçimde madde kullanımının tekrar başlaması ve bağımlılığın belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. Kayma (laps, slip) tedaviden kopmaksızın sınırlı oranda ya da az miktarda madde kullanımının olmasıdır (1).

Çeşitli farmakolojik tedavilerin kullanıldığı farklı tedavi programları OPKB için mevcuttur. Seçilecek tedavi programı ve farmakolojik ajanlar; kişinin daha önceki tedavi öyküsü, tıbbi ek hastalıkları, opioid bağımlılığının geçmişi ve yoğunluğu, yasal zorunluluklar, kişinin talebi gibi etmenlere göre düzenlenir. Arındırma programında; opioidin kesilmesini takiben opioid yoksunluk belirtilerinin baskılanır, ardından (kullanılmış ise) opioid agonisti kademeli olarak kesilir, hedef tam ayıklıktır. İdame tedavi programında ise yoksunluk belirtilerinin baskılayacak ve aşermeyi önleyecek dozlarda ilaç kullanımı sürdürülür, gerekli görülürse ömür boyu sürebilir. Kendi başına bir program olmayan yoksunluk tedavisi, özellikle arındırma programının önemli bir parçasıdır; ayrıca idame tedavisi süresince de agonist ajanla ilgili yoksunluk belirtilerinin yönetilmesi gereklidir (10).

Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında opioid agonistler (metadon, buprenorfin), opioid antagonistler (naltrekson) ve semptomatik tedavi ajanları yer alır. Ülkemizde opioid agonist B/N dilaltı formuyla arındırma ve idame tedavisinde, opioid antagonist naltrekson oral ve implant formlarıyla idame tedavisinde kullanımları onaylanmış seçeneklerdir (98).

Agonist Tedaviler

Opioid agonistleri uygun doz ve kullanımda, aşırma ve yoksunluk bulgularını bastırır, diğer opioidlerin haz verici etkilerini önlerler. Zorlantılı ve denetimsiz yasadışı opioid kullanımından kopamayan kişi, agonist tedaviyle birlikte öncelikle zararlı opioid kullanımını azaltma/kesme, sonrasında da çalışma hayatına dönme, sosyal ilişkilerini düzenleme, topluma karışma, zamanla gelişebilecek sorunlardan (adli, tıbbi) kaçınma imkanı bulur. Opioid agonisti tedavisi birey için daha hafif düzeyde bir fiziksel bağımlılık anlamına gelmekle birlikte tedavi altındaki dönemde bağımlılıktaki sorunlu davranış örüntüsü ve ciddi sonuçlar izlenmemektedir (zarar azaltıcı tedavi). Kişi bu daha olumlu şartlar altında tedaviyi ömür boyu sürdürebilir; ya da psikososyal koşullarının iyileşmesi durumunda ve kendi isteği halinde, agonist tedaviyi aylara/yıllara yayılan bir dönemde azaltıp keserek tam ayıklık aşamasına geçebilir (10,99).

Amerika Birleşik Devletleri'nde mü opioid reseptör agonisti olup OPKB'de kullanılmak üzere Gıda ve İlaç Dairesi onayı almış üç ilaç, metadon, levo-alfa asetil metadol ve buprenorfindir (99). Bazı ülkelerde farklı opioid ajanların kullanımları da söz konusudur (örn. İngiltere'de, İsviçre'de eroïn-destekli tedavi programları) (51). Metadon, uzun etkili mü opioid reseptör agonisti olup 24 saati aşan sürelerde yoksunluk ve aşırma belirtilerini önler. Ayaktan ve yatan hastalarda, hem arındırma hem idame tedavisinde kullanılabilir; iyi sonuçlar için arındırma tedavisinin aylara yayılması gerekebilir. Levo-alfa asetil metadol, metadon benzeri opioid agonisti olup yarılanma ömrünün uzun olması (48-94 saat) nedeniyle 2-3 günde bir kullanımı mümkündür. Kalp ritim problemleri, QT uzaması gibi yan etkiler kullanımını sınırlandırmıştır.

Buprenorfin

Buprenorfin mü opioid reseptörü üzerine kısmi agonist, kappa opioid reseptörü üzerine zayıf antagonist etkilidir. Oral biyoyararlanımı düşüktür (%15) ve ancak parenteral yollarla yüksek biyoyararlanıma erişilir. Karaciğerde metabolize olur ve sitokrom p450 3A4 üzerinden ilaç etkileşimleri görülebilir. Dilaltı uygulamadan sonra 1-4 saatte maksimum etkiye ulaşır,

eliminasyon yarı ömrü 24-37 saattir. OPKB arındırma, yoksunluk ve idame tedavilerinde, ayrıca parenteral analjezide kullanılır (100-102).

Tedavinin ilk günlerinde sık görülen fakat tolerans gelişimiyle çoğu giderek azalan yan etkiler arasında baş ağrısı, gün içi uykulessness, yoksunluk sendromu, terleme, bulantı, kusma, uyku düzensizliği, cinsel istekte azalma, kabızlık, daha nadiren hipotansiyon, solunum problemleri yer alır. Buprenorfin ya da naloksona aşırı duyarlılık ya da aşırı yan etki öyküsü, gebelik, ağır solunum yetmezliği, aktif yoğun alkol kullanımı/deliryum tremens öyküsü, aktif sedatif-hipnotik kullanım bozukluğu, ağır karaciğer yetmezliği (3-5 kata kadar artmış karaciğer enzimleri) B/N kullanımına kontrendikasyon oluşturur. Alkol ya da benzodiazepin kullanım bozukluğu, kafa travması, solunum işlevlerinde yetersizlik, akut batın, hafif-orta karaciğer yetmezliği varlığı kontrendikasyon olmasalar da dikkatli kullanım gerektiren durumlardır. Çok yüksek dozlar haricinde (>30 mg/gün) karaciğer intoksikasyonu riski düşük olup enzim yükselmesi durumu yakın takip edilerek ilaç kesilmeksizin çözülebilir. Gebelerde nalokson kullanımı önerilmez ve tedavide buprenorfin monoterapi yeğlenir. Tedavi sürecinde hızlandırılmış yoksunluğu önlemek için yoksunluk bulgularının ortaya çıkması beklenmelidir. Buprenorfinin kendi yoksunluğu diğer tam agonist ilaçlara göre daha hafiftir, son dozdan 3-5 gün sonra belirginleşir ve kimi belirtileri birkaç hafta sürebilir. Dilaltı tabletler buprenorfin monoterapi ve B/N 4:1 oranında kombinasyon olarak iki formu mevcuttur. Buprenorfin, nalokson ile kombine edilmesiyle ilacın olası damar içi kötüye kullanımı caydırılmaktadır; dilaltı yoldan alındığında düşük biyoyararlanımı dolayısıyla etkisiz kalan nalokson, dilaltı tabletler ya da çözünür film eritilerek damar içi yoldan verildiğinde antagonist etkisini gösterir ve buprenorfinin etkilerini baskılar, hatta geri çekilmeyi hızlandırabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde B/N kombinasyonu önerilmez çünkü nalokson metabolize edilemeyerek buprenorfinin etkinliğini azaltır (10,103,104).

Buprenorfin birçok nedenle OPKB tedavisinde tercih edilmektedir: Yoksunluk belirtilerini önler, aşermeyi azaltır ya da ortadan kaldırır, opioid reseptörlerine güçlü bağlanma özelliğiyle eşzamanlı kullanılan opioid agonistlerini etki etmelerini engeller, uzun etkili olmasından ötürü günlük ya da gün aşırı kullanıma imkan tanır, hastanın tedavide kalmasını sağlar, daha az sedasyon ve öforizan etki yapar, solunum depresyonu gibi ciddi yan etkilerinin sınırlıdır, olası yan etkilere de sıklıkla tolerans gelişir, düşük kötüye kullanım riskiyle aylık takiplerle ayaktan tedavide kullanılabilir (105).

Buprenorfin Türkiye'de nalokson ile kombine halde piyasa adı Suboxone olan formülasyonunda, 2/0.5 mg ile 8/2 mg'lık doz seçenekleriyle bulunur. Bu kombinasyon 2010

yılında Sağlık Bakanlığınca opioid bağımlılığı için arındırma ve idame tedavisi için onaylanmıştır. Kontrole tabi bir ilaç olup bakanlıkça onaylı kurumlar tarafından çıkartılan kullanım raporlarına istinaden, idrarda/kanda madde analizi yapılarak opioid negatifliği ve buprenorfin pozitifliği saptanan merkezlerde psikiyatristlerce düzenlenen reçete ile temin edilir. Amaç dışı kullanımların önüne geçilmesi ve düzenli kontrol imkanı sağlanması açısından rapor süresinin bir ayla sınırlı olması önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce idrarda madde metaboliti bakılarak bağımlılık yönünde nesnel kanıt elde edilmeli, karaciğer işlevleri taranmalı, hepatit, insan immün yetmezlik virüsü gibi enfektif belirteçler bakılmalı, kadınlarda gebelik testi yapılmalı, bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. 15 yaş üzeri olup opioid bağımlılığı tanısı alan ve tedaviye onam verebilen kişilerde buprenorfin arındırma tedavisinde kullanılabilir (10).

Tedavi süreci bakımından; somut yoksunluk belirtilerinin ardından başlanan buprenorfin tedavisi belli sınırlar içerisinde birkaç günde yoksunluk belirtileri yatışana kadar kademeli artırılır (ortalama 8/2-16/4 mg). Tedavi başlangıcında yoksunluğa izin verilmemeli ancak hızlı doz artışlarından kaçınılmalıdır. İndüksiyon ve stabilizasyon safhalarının ardından idame tedavi ile devam edildiğinde dilaltı tabletler günlük 2-32 mg aralığında kullanılabilir. Kullanım sırasında uyulması gereken koşullar; buprenorfini önerilen doz ve sürede kullanma, diğer medikal tedavilerinden hekimi haberdar etme, başka bir psikoaktif madde ya da reçete-dışı ilaç kullanmama, önerilen sıklıkta kontrollere gelmedir. Yatarak tedavi sırasında da kurumun belirlediği kurallara uyması beklenir. İlacın önerilenden yüksek dozlarda kullanımına eğilim, başka amaçlarla kullanımı, dilaltı yol harici yolla kullanımı, sonrasında eklenen alkol ya da benzodiazepin bağımlılığı gibi kurallara uymama ya da yeni gelişen gebelik gibi durumlarda kişinin programdan çıkarılması gündeme gelir. idame tedavide hastanın ara ara kayma yaşaması programın sonlandırılmasını gerektirmez, bu durumlarda ilacın dozu, madde kullanımına yönelten risk etmenleri gözden geçirilir, hastanın takipleri sıklaştırılır (10,102).

Naloksonun eklenmesiyle daha güvenli kullanım şekline kavuşan buprenorfin, kombinasyon dil-altı formuyla ve diğer formlarıyla birçok ülkede (2019'da 45 ülke) değişik idari ve yasal koşullar altında kullanılmaya devam edilmektedir (106,107). Farklı ülkelerde idame tedavi programlarına katılmış olan hastalarla yapılan çalışmalarda idame tedavisinin başarı ölçütleri, değerlendirilme koşulları, tedavi başarısına etki eden etmenler ve etki güçleri incelenmiştir. Alanyazında 1990'larda ve 2000 sonrası dönemde buprenorfinin diğer idame tedavileriyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur (108-111). Alanyazındaki çalışmalar yıllar geçtikçe artış göstermekle birlikte katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri ya da

uygulanan tedavi yöntemlerine ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine ilişkin protokol ve koşullar açısından birçok farklılık barındırmaktadır.

Opioid Antagonist Tedavi ve Diğer Tedaviler

Antagonist tedavilerin dayandığı ilke, idame tedavisi düzenli kullanıldığı müddetçe opioid mü reseptöründe oluşan antagonizma sayesinde, bağımlılık yapıcı opioidlerin kullanımında olumlu pekiştirici ve öforik etkilerinin görülmemesidir. Opioid antagonisti kullanan kişi, opioid alsa da etki yaşayamayacağını bildiği için daha az aşırma ve madde isteği yaşar, fiziksel bağımlılık engellenir. Hasta yinelemeden uzak kalarak olumlu ve olumsuz pekiştireçlerin etkisinden kurtulur, ayık kalmayı başarır, ayıklık koşullarına uyum geliştirerek yaşam kalitesini artırır. Opioid reseptör antagonistleriyle tolerans ya da bağımlılık gelişimi izlenmez, bırakıldıklarında yoksunluk belirtisi oluşmaz, kötüye kullanımları yoktur, toksisite riskleri düşüktür. Tedavinin başlanabilmesi için arındırma aşamasından geçilmiş ve yoksunluk riskinin azaltılmış/ortadan kaldırılmış gerekir. Aksi halde şiddetli yoksunluk belirtileri tedavi sürecini ve hasta motivasyonunu olumsuz etkiler. Naltrekson; opioid kullanım bozukluğu idame tedavisi yanı sıra alkol kullanım bozukluğunda kullanım onayı bulunan, uzun etkili, seçici olmayan kısmi opioid antagonist bir ajandır. Günlük ya da iki günde bir verilebilen oral, bir-altı aylık uzatılmış salınlı kas içi enjeksiyon ve üç aylık cilt altı implant formları mevcuttur. Bir diğer antagonist naloksonun idame tedavi sürecinde tek başına kullanımı yoktur, buprenorfinle kombine transmukozal preparatları damar içi kullanıma karşı caydırıcılık sağlar (112,113).

Bir diğer tedavi türü semptomatik tedavide, çeşitli yoksunluk belirtilerine yönelik ayrı ayrı semptomatik tedavi düzenlenebilir. Baş ağrısı için ağrı kesiciler (asetaminofen), kas ağrısı için spazm gidericiler ve ağrı kesiciler (ibuprofen), uyku sorunları ve huzursuzluk için hipnotik ve sedatif ajanlar (hidroksizin, mirtazapin veya trazodon, diazepam), mide bulantısı-kusma-diyare için anti-diyareik ve anti-emetik ilaçlar (klonidinum, antiasitler, loperamid) verilir (114).

Alfa-2 agonist etkili ajanlarla tedavide diğer maddelere ve opioidlere bağlı yoksunluklarda görülen hiperaktivite, ajitasyon, huzursuzluk, terleme gibi belirtilerin oluşumunda aşırı etkinlik gösteren noradrenerjik nöronlar ve artmış sempatik etkinlik hedeflenir. Klonidin ve lofeksidin gibi ilaçlar, başlıca lokus seruleus yerleşimli noradrenerjik nöronlarda alfa-2 presinaptik reseptörleri uyarak sempatik etkinliği baskılar, yoksunluk belirtilerini azaltırlar (115).

Psikososyal Tedavi Seçenekleri

Ayaktan veya yatarak başlanan farmakolojik tedavilere eşzamanlı eklenebilecek olanların yanı sıra tedaviyi kabul etmeyen, görüşmeye kendi isteği dışında getirilmiş bireylere uygun psikososyal girişimler de mevcuttur. Müdahaleler bireye, gruba ya da aileye yönelik, sınırlı süreyle yahut sürekli, hekimlerce veya sağlık ya da diğer alanlardaki uygulayıcılarca sunulabilir. Psikososyal tedavilerle iyileşmeyi desteklemek, eşzamanlı farmakoterapiye bağlılığı güçlendirmek, uyum bozucu çevresel-toplumsal-psikolojik faktörlerin etkisini azaltmak, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar açısından hastaya destek olmak hedeflenir. Seçenekler arasında sosyal beceri eğitimleri, acil durum yönetimi eğitimi, bireysel danışmanlık, psikoeğitim, motivasyonel görüşme, akran, grup ve çift danışmanlığı, bilişsel davranışçı terapi veya diğer psikoterapiler, destekleyici terapiler, özellikle hasta ailesi ile birlikte yaşıyorsa aile terapisi ve danışmanlığı, toplum tabanlı merkezlere yönlendirme, kendine yardım grupları, tedavi toplulukları, şartlara bağlı olarak denetimli serbestlik gibi yasal süreçlerin devreye sokulması yer alır (116-118).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA PROGNOZ

Opioid kullanımı sonrasında OPKB gelişme oranı diğer maddelere göre yüksektir (119). Bazı kişilerde kullanım bozukluğu geliştirmeye karşı yüksek hassasiyet mevcut olup madde kullanımı artarak sürerken diğer bazılarında kötüye kullanım aylar-yıllar süresinde azalarak sonlanabilmektedir (120). Opioid kullanımı sonrasında zararlı kullanım, kötüye kullanım ya da bağımlılık geliştiren bireylerin birbirine oranını net şekilde belirlemek güçtür (121). OPKB gelişen kişilerin çoğunda hastalığın seyri süreğen aralıklı alevlenmelerle devam eder, yıllara yayılan etkin opioid kullanımları arasında tedavi, ayıklık, hapse girme dönemleri yer alabilir. Kohort çalışmalarında ortalama OPKB süresinin 20 yıldan fazla olabileceğine değinilmektedir (122). Üç seneden uzun takip süreli ileriye dönük araştırmalar incelenerek madde kullanımını uzun süreli kesmeyi başaran hasta oranına bakılan bir sistematik derlemede opioid kullanıcıları arasında bir yıllık remisyon oranı %22 olarak tespit edilmiş ancak ayrılma veya ölüm nedeniyle örneklemden düşen hastalar -yüksek ihtimalle kullanımları devam ediyor olacağı varsayılarak-analize dahil edildiğinde bir yıllık remisyon oranının %9'a gerilediği görülmüştür (123). Eroin kullanıcılarında yaşam boyunca opioid kullanımı seyrinin farklı alt gruplar oluşturup oluşturmadığını inceleyen 33 yıllık bir takip çalışmasında üç farklı tür kullanım seyri (sürekli yüksek doz, erken dönemde azaltma, geç dönemde azaltma) saptanmış ve kohortun ilerleyen

yaşına (ortalama 57) ve sağkalım yanlılığına rağmen %44 oranında eroin kullanımının devam ettiği saptanmıştır (124).

Opioid kullanım bozukluğu ve etkileri hasta için aile ve arkadaş çevresinden uzaklaşma ve toplumsal açıdan damgalanma, evliliklerini sürdüremez hale gelme anlamına gelebilir; ayrıca mesleki, hukuki sorunlar yaşama riskleri artar, çocuklarının velayetlerini kaybedebildikleri görülür (125,126). Opioid bağımlılığında önemli oranda psikiyatrik eştanı saptanmaktadır. DSM-III kriterlerine göre yapılan bir çalışmada OPKB tanılı kişilerin yaşam boyu yaklaşık yarısında MKB dışında eksen I veya eksen II tanılarının eşlik ettiği, en sık eşlik eden iki tanının antisosyal kişilik bozukluğu (%25.1) ve yeğin depresyon (%15.8) olduğu, yaşam boyu eştanısı bulunanların %61.5'inde bir, %21.8'inde iki ve %16.7'sinde 3 veya daha fazla eştanı saptandığı bildirilmiştir (127). Psikiyatrik tanının madde ve opioid kullanımı öncesinde veya sonrasında bulunmasını sorgulayan çalışmalar mevcuttur (128,129).

Opioidlerin kullanımları ve kullanım şekilleri, çeşitli sağlık sorunları ve komorbiditeler ile yakından ilişkilidir. Ameirka Birleşik Devletleri'nde opioid kötüye kullanımına bağlı gelişen sağlık sorunları için harcanan kaynakların oranı, diğer madde kullanımları için harcanandan sekiz kat fazla bulunmuştur; opioid kötüye kullanımında HBV, HCV, Sonradan Edinilen Bağışıklık Sistemi Yetersizliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) gibi bulaşıcı hastalıkların, psikiyatrik bozuklukların, kaza ve yaralanmaların görülme sıklığı artmıştır (130,131). Opioidlerin tıbbi-olmayan kullanımı 12.9 milyon sakatlık ve erken ölüm nedeniyle kaybedilen sağlıklı yaşam yılı (Disability-Adjusted Life Year, DALY) ile, yani uyuşturucu kullanım bozukluklarına atfedilen toplam 18 milyon DALY'nin %70'iyle ilişkilendirilmiştir (3). 2017 yılına ait bir araştırmada dünyada enjeksiyon yoluyla madde kullanıcısı sayısının 15 milyon civarında olduğu ve %17.8'inde HIV, %52.3'ünde anti-HCV antikoru, %9.1'inde HbSAg pozitifliği bulunduğu tahmin edilmiştir; tüm enjeksiyonla madde kullanımının %82.9'unun opioid içermesi, opioidlerin bu hastalıkların bulaşmasındaki ciddi rolüne işaret eder (132). Steril olmayan koşullarda enjeksiyonla madde kullanımı enjeksiyon yerlerinde selülit, deri enfeksiyonları, apse, yumuşak doku enfeksiyonları, enfektif endokardit, tromboz riskini normal popülasyona kıyasla artırmaktadır (5,133). OPKB tanılı kişilerin aynı yaş ve cinsiyetteki nüfusa göre kazalara bağlı yaralanma oranı 6.9 kat, intihar oranı 7.9 kat yüksek bulunmuştur (134). Kohort araştırmalarının bir meta-analiz sonucu, opioid kullanıcılarının standardize edilmiş ölüm oranının genel toplumunkinin 6 ila 20 katına denk düştüğünü, kohortların başlangıcından sonraki izlemin 20. yılında kohort katılımcılarının %25-50'sinin ölmüş olduğunu saptamıştır (135). HIV seropozitifliğinin yaygın olduğu ülke, bölge

ve coğrafyalarda AIDS başlıca ölüm nedeniyken seropozitifliğin düşük olduğu yerlerde aşırı doz, intihar ve yaralanmalar en sık ölüm nedenlerini oluşturmaktadır. Yıllık kaba ölüm oranları Asya'da %3, Batı Avrupa'da %2-3, Kuzey Amerika'da %1-2'dir (136). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019'da meydana gelen madde aşırı dozu ölümlerinin 49.860'sıyla, oransal olarak %70.6'sıyla opioidler ilişkili bulunmuştur (137). Türkiye'de 2020 yılı resmi kayıtlarındaki 314 madde bağlantılı ölüm olayının 116'sında (%36.9) eroin tespit edilmiştir (60).

Yapılan çalışmalarda çeşitli farmakolojik tedavileri yatarak ya da ayaktan tedavide kullanmaya başlayan OPKB tanılı kişilerin takipleri sırasında sıklıkla tedaviyi bıraktıkları ve opioid kullanımlarının, %40-80 arasında değişen oranlarda depreştiği gösterilmiştir (138-142). Medikal tedavi dışındaki yaklaşımlarda tedaviyi bırakma ve depreşme oranı daha yüksek bulunmaktadır (143).

Yatarak tedaviye belli süre başvurulması ya da tamamlanması, ayaktan tedavinin başlangıç aşamaları, cezaevi gibi denetimli ortamdan çıkma sonrasındaki dönemler, çoğu hastanın tedaviyi bırakarak madde kullanımına dönüş yaptığı dönemlerdir. Opioidlere karşı fiziksel toleransın azalmış olduğu bu tür dönemlerde istemeden ya da hesaplamayarak eski kullanımıyla benzer dozlarda opioid alan bir kişide aşırı doza bağlı ölüm riski de artmıştır (144).

Tedavi programına uzun süre devam eden, maddeden uzak kalan ve tedavi sonuçları iyi olan kişilerin, başta bireysel bazı özellikler olmak üzere çeşitli bakımlardan diğerlerinden farklı olduğu görülmektedir. Alanyazında idame tedavisi başarısıyla ilişkisi sorgulanan ve bir kısmı başarıyı öngördüğü gösterilmiş etmenlerin çeşitliliği OPKB etyolojisindeki etmenlerinkinden az değildir. Çeşitli derleme ve çalışmalarda ortaya konan etmenler farklı başlıklar altında incelenebilmektedir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, yaşanan muhit ile ilişkili özellikler (şehirleşme, madde kullanım, suç oranları) demografik etmenler arasında yer alırken, bunlara madde kullanılan ortamlar, akran grubu, aile ilişkileri, ailenin sosyokültürel ve ekonomik özellikleri, aile üyelerinin fiziksel ruhsal sağlık durumları ve alkol ya da madde kullanımları gibi çevresel etmenler de eklenebilir. Madde kullanımıyla ilişkili pek çok özellik; sigara ve alkol dahil her bir maddenin ilk kullanım yaşı, kullanım sıklık, yoğunluk, yöntem ve süresi, bırakma dönemleri, damar içi madde kullanımı ve enjektör paylaşımı kendi başına birer etmen kabul edilmektedir (145-147).

Tedavi süreciyle ilgili etmenlere; geçmiş tedavi öyküsü, depreşme ve tedavi sayısı, tedavi etkeni, dozu ve kullanım süresi, düzenli kullanım, kullanımın nesnel kanıtları (idrar tahlili, reçete ve raporlar), görülen fayda ve tedaviye dair tutum, yan etkiler, erişim kolaylığı, tedavi

ya da tedavilerin sunulduğu ortam, sunan kişinin özellikleri, tedavi şartlarının sıklığı ve tedavi uyumu, psikososyal destek alma öyküsü dahil edilmiştir. Fiziksel ve ruhsal sağlık özellikleri bakımından bedensel hastalıklar ve ağırlık dereceleri, bulaşıcı hastalıklar, akut ya da kronik ağrı varlığı, psikiyatrik eştanılar ve diğer madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları, motivasyon ya da dürtüsellik gibi psikolojik özellikler, intihar öyküsü sorgulanmaktadır. Sosyal işlevsellikle ilişkili özelliklerden sosyoekonomik düzey, çalışma hali, sigortalılık, gelir düzeyi, medeni hal, eğitim durumu, ikamet şartları, madde ilişkili ya da ilişkisiz suça karışma, cezaevi öyküsü etmenler arasında kabul edilir (145,146). Genetik ve epigenetik etmenler bireysel zeminde biyolojik farklılıkları yansıtabilir.

Olası etmenlerin çok olmasında alanyazında pek çok etmenle ilişkili çelişkili sonuçların bulunması da etkili görünmektedir. Derlemelerde alanyazındaki geriye-dönük, gözlemsel çalışmaların birbiriyle karşılaştırılmasındaki zorluklardan sıkça bahsedilir. (108,145). Hem etmenlerin hem de tedavi sonuçlarının ölçümünde standartlaşmaya yönelik girişim ve çabalar bulunmaktadır (109,147,148). Yine de güncel kapsamlı derlemeler ışığında; ileri yaş, eşzamanlı madde kullanımı olmaması, idame tedavide yeterli doz, suç/cezaevi öyküsü olmaması gibi bazı etmenlerin tutarlı olarak idame tedavisi başarısıyla ilişkilendirildiği söylenebilmektedir (145).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Araştırmamız Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi AMATEM’de yapılmış olup, araştırmamızda 01.04.2013-31.12.2019 tarihleri arasında OPKB tanısıyla AMATEM servisinde yatarak tedavi gören, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası B/N idame tedavisi ile ayaktan izleme alınan hastaların; hasta dosyaları, hastane hasta kayıt sistemi ve Medula sisteminde yer alan verileri incelendi. Taburculuk sonrası hastaların 12 aylık izlem sürecinde agonist tedavide düzelme oranları ile tedavi uyumuyla ilişkili sosyodemografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlandı. Klinik araştırma, 26.10.2020 tarih ve TÜTF-BAEK 2020/398 protokol kodu ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurul Kararı ile onaylandı (EK 1).

AMATEM servisinde 01.04.2013-31.12.2019 tarihleri arasında F11 “opioid kullanımına bağlı bağımlılık sendromu” ve F19 “birden fazla ilaç ve diğer psikoaktif madde kullanımına bağlı bağımlılık sendromu” ICD tanı kodları ile yatarak tedavi gören 332 hastaya ait 430 yatış kaydına ulaşıldı. OPKB tanı ölçütlerini karşılayan, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası ayaktan agonist tedavisi sürdürülen 206 hastaya ait 283 yatarak tedavi kaydına ulaşıldı. Mükerrer yatışları olan hastaların son yatışlarındaki tedavi ve taburculuk sonrası izlem verileri analize dahil edildi. Yatarak tedavileri sırasında Bağımlılık Profil İndeksi - Klinik Formu (BAPİ-K) eksiksiz olarak doldurulmuş olan 152 hastanın bağımlılık profili verileri analiz edildi.

Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

DSM-5 tanı ölçütlerine göre OPKB tanı ölçütlerini karşılayan, 01.04.2013-31.12.2019 tarihleri arasında AMATEM servisinde yatarak tedavi gören, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası B/N idame tedavisi ile ayaktan izleme alınan 18-65 yaş aralığındaki tüm hastalar araştırmaya dahil edildi.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan tüm hastaların verilerinin geriye dönük incelenmesi planlanmış olup dışlama ölçütü tanımlanmadı.

AMATEM servisimizde 28 günlük yapılandırılmış yatarak tedavi programı uygulanmaktadır. B/N tedavisi ile arındırma yaklaşık iki hafta süren, opioid yoksunluk bulgularının baskılandığı bir süreçtir. İdame tedavi, yoksunluk belirtilerinin baskılandığı ve aşermenin azaldığı ya da ortadan kalktığı uygun dozla ilacın kullanımına devam edilmesidir. Klinik durumları, yaşam koşulları ve geçmiş tedavi öyküleri gözetilerek hastaların idame tedaviye uygunluğu değerlendirilmektedir. Ayaktan B/N tedavisi madde bağımlılığı tedavi merkezleri tarafından düzenlenmiş rapora istinaden, rapor süresi bitimine kadar tüm psikiyatri uzmanları tarafından kırmızı reçeteye yazılarak ve idrarda madde tarama testi yapılarak uygulanabilmektedir. Yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası B/N idame tedavisi ile ayaktan izleme alınan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi; hastane hasta kayıt sistemi, poliklinik hasta dosyaları ve Medula sistemi üzerinden yapıldı. DSM-5 gidiş belirleyicilerinde erken düzelme durumu için 3 ay ve kalıcı düzelme durumu için 12 ay zaman ölçütü belirtilmesi nedeniyle, taburculuk sonrası 3 aylık ve 12 aylık izlemde agonist tedavide düzelme (ATD) gösteren hastalar ile depresme ya da tedaviden ayrılma (DTA) yaşayan hastalar belirlendi.

Taburculuk sonrası düzenli poliklinik kontrollerine gelerek B/N idame tedavisini sürdüren, takiplerini dış merkezde yaptırıyorsa aylık rapor çıkarma ve reçete yineleme işlemlerini düzenli olarak yaptırdığı Medula sisteminde tespit edilen hastalar, ayaktan izlemde ATD gösteren hastalar olarak tanımlandı. Tedavi kurallarına uymama veya depresme nedeniyle tedavisi sonlandırılan ya da yatış yapılan, aylık rapor çıkarma ve reçete yineleme işlemleri için başvurusu olmadığı veya iki başvuru arasında 2 aydan daha uzun süre olduğu tespit edilen hastalar, ayaktan izlemde DTA yaşayan hastalar olarak tanımlandı. Bu gruptaki hastalarda idame tedavinin sonlanım noktaları; tedaviye uyumsuzluk veya depresme nedeniyle tedavinin kesilmesi, servise yatış yapılması ve son düzenlenen rapordaki ilaçların kullanım süresi olarak

kabul edildi. İdame tedavide hastanın zaman zaman kayma yaşaması programı sonlandırma endikasyonu olmadığından, hem polikliniğimizde hem de dış merkezlerde aylık rapor çıkarma ve reçete yineleme işlemlerinin düzenli yapıldığı ve kontroller arasındaki sürenin 2 ayı aşmadığı tespit edilen hastalar, ayaktan izlemde ATD grubunda tanımlandı.

GEREÇLER

Hasta Veri Formu

Hasta veri formu katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini kayıt etmek için araştırmacı tarafından düzenlendi. Bu form ile cinsiyet, doğum tarihi, medeni hali, eğitim süresi, çalışma durumu gibi sosyodemografik verilerle birlikte; madde kullanım özellikleri, tedavi öyküsü, psikiyatrik bozukluk öyküsü, diğer tıbbi durumların öyküsü, adli öyküsü, aile öyküsü, muayene ve laboratuvar bulguları kayıt edildi (EK 2).

Bağımlılık Profil İndeksi - Klinik Formu (BAPİ-K)

Bağımlılık Profil İndeksi (BAPİ) 37 sorudan ve 5 alt ölçekten oluşan, bağımlılığın şiddetini ve farklı boyutlarını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Alt ölçekler, madde kullanım özelliklerini, bağımlılık tanı ölçütlerini, madde kullanımının kişinin yaşamı üzerine etkisini, madde kullanımı için şiddetli isteği ile madde kullanımını bırakma motivasyonunu ölçmektedir (149,150). Güvenilirlik analizinde, tüm ölçekte Cronbach alfa katsayısı 0.89 ve alt ölçeklerde Cronbach alfa katsayıları 0.63-0.86 arasında bulunmuştur. Madde-toplam puan korelasyon katsayıları 0.42-0.89 arasında saptanmıştır. Tüm ölçek için iki yarı test korelasyonlarından Spearman-Brown katsayısı 0.83'tür. Hem alkol hem madde kullanımına uyumludur. Erkek ve kadınlarda psikometrik özellikleri benzerdir. Özbildirim ve uygulayıcı formları mevcut olup uygulayıcı formunda 3'lü Likert ölçek kullanılır. Uygulayıcı formu bağımlılık şiddetini puana göre düşük (<1.6) orta (1.6-4.6) ve yüksek (>4.6) derecelere ayırır. Madde kullanım özelliklerinde alkol ve alkol dışı tüm maddelerin kullanım özellikleri değerlendirilir. Tanı ölçütleri alt ölçeğinde resmi tanılama sistemlerindeki tanı ölçütleri sorgulanır. Yaşam üzerine etkiler alt ölçeğinde psikososyal işlevler ve madde kullanımıyla kişinin eğitim, çalışma, aile, ekonomi, yasal süreçler gibi yaşam alanlarının ne kadar etkilendiği araştırılır. Madde kullanma isteği aşermenin şiddetini değerlendirir. Motivasyon alt ölçeğinde hem tedaviye istekliliği hem de madde kullanımının kişinin gözünde ne derecede bir sorun

olduğunu gösteren madde bırakma motivasyonu puanlanır. BAPİ toplam puanı ile bağımlılık şiddeti değerlendirmesine ulaşılır.

BAPİ-K, bağımlılık ile ilgili etkenleri doğrudan ölçen 37 soruya ek olarak; depresyon, anksiyete, öfke kontrol zorluğu, güvenli davranış eksikliği, dürtüsellik, heyecan arama davranışını ölçmeyi hedefleyen 21 sorudan oluşan bir ölçektir (149,151). BAPİ'ye eklenen ruhsal sorunlar bölümünün Cronbach alfa katsayısı 0.80 ve bu bölümün alt ölçeklerinin Cronbach alfa katsayıları 0.66-0.75 arasında bulunmuştur. Doğrudan bağımlılığı değerlendiren bölüm soruları da analize katıldığında, tüm ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.81'dir. Test ve tekrar test korelasyonları 0.78 iken, alt ölçekler için korelasyon katsayıları 0.56 ile 0.84 arasında değişmektedir. Özbildirim ve uygulayıcı formları mevcut olup uygulayıcı formunda 3'lü Likert ölçek kullanılır. AMATEM servisimizde yatarak tedavi gören hastaların bağımlılık profilleriyle ilişkili özellikler BAPİ-K uygulayıcı formu ile değerlendirilmektedir (EK 3).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun ve grup varyansları homojenliğinin değerlendirilmesinden sonra, gruplar arası kıyaslamalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler arası ilişkide Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası farklılığını araştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama ve standart sapma ile ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Tüm testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Package for Social Sciences, SPSS) 20.0 versiyonu (Lisans No: 10240642) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan 197'i erkek (%95.6) 9'u kadın (%4.4) 206 hastaya ait yatarak tedavi ve taburculuk sonrası izlem verileri ile BAPİ-K uygulayıcı formu eksiksiz olarak doldurulmuş olan 152 hastanın bağımlılık profili verileri analiz edildi.

Hastaların üçer aylık takiplerindeki idame tedavide kalma oranları incelendiğinde, izlem süresinin uzamasıyla birlikte ATD grubundaki hasta sayısında azalma olduğu görüldü. Taburculuk sonrası izlemin 3. ayında hastaların %55.3'ü ATD grubunda yer alırken; bu oran izlemin 6. ayında %40.8, 9. ayında %32.0 ve 12. ayında %25.2 olarak bulundu. 12 aylık izlemde ortalama idame tedavi süresi 5.12 ± 4.86 ay olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların buprenorfin/nalokson idame tedavisine devam etme oranları

İzlem süresi	ATD grubu	DTA grubu
3 ay	114 (%55.3)	92 (%44.7)
6 ay	84 (%40.8)	122 (%59.2)
9 ay	66 (%32.0)	140 (%68.0)
12 ay	52 (%25.2)	154 (%74.8)
12 aylık izlemde ATD süresi: 5.12 ± 4.86 [3 (0-12)] ay.		

ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma.

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı (yüzdelere) ile ifade edildi.

Üç aylık izlemde ATD ve DTA grupları sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; ATD grubundaki hastaların yaş ortalaması 27.84 ± 7.36 yıl iken DTA grubunda olanlarınki 26.07 ± 7.01 yıl idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z=-2.016$, $p=0.044$). Eğitim süresi, cinsiyet, yaşadığı yer, medeni durum ve çalışma durumu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. 3 aylık izlemde grupların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

3 aylık izlem	ATD grubu (n=114)	DTA grubu (n=92)	p
Yaş (yıl)*	27.84 ± 7.36 27.0 (22.0-32.0)	26.07 ± 7.01 23.0 (21.0-29.0)	0.044
Eğitim (yıl)*	9.68 ± 2.69 9.0 (8.0-12.0)	9.12 ± 2.42 8.0 (8.0-12.0)	0.092
Cinsiyet**			
Kadın	6 (%5.3)	3 (%3.3)	0.734
Erkek	108 (%94.7)	89 (%96.7)	
Yaşadığı yer**			
Kırsal	1 (%0.9)	5 (%5.4)	0.091
Şehir	113 (%99.1)	87 (%94.6)	
Medeni durumu***			
Evli	35 (%30.7)	18 (%19.6)	0.206
Bekar	67 (%58.8)	63 (%68.5)	
Boşanmış / ayrı	11 (%9.6)	11 (%12.0)	
Eşi ölmüş	1 (%0.9)	0 (%0.0)	
Çalışma durumu***			
Düzenli çalışıyor	42 (%36.8)	42 (%45.7)	0.461
İş buldukça çalışıyor	32 (%28.1)	20 (%21.7)	
Çalışmıyor	39 (%34.2)	30 (%32.6)	
Emekli	1 (%0.9)	0 (%0)	

*Mann Whitney U testi. **Fisher kesin Ki-kare testi. ***Pearson Ki-kare testi.

ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı (yüzdelere) ile ifade edildi.

On iki aylık izlemde ATD ve DTA grupları sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; ATD grubundaki hastaların yaş ortalaması 28.71 ± 7.54 yıl iken DTA grubunda olanlarınki 26.49 ± 7.07 yıl idi. ATD grubundaki hastaların ortalama eğitim süresi 10.12 ± 2.40 yıl iken DTA grubunda olanlarınki 9.20 ± 2.61 yıl idi. Yaş ve eğitim süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z = -2.257$, $p = 0.024$; $z = -2.270$, $p = 0.023$). Cinsiyet, yaşadığı yer, medeni durum ve çalışma durumu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. 12 aylık izlemde grupların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

12 aylık izlem	ATD grubu (n=52)	DTA grubu (n=154)	p
Yaş (yıl)*	28.71 ± 7.54 27.0 (24.0-34.0)	26.49 ± 7.07 24.0 (21.0-31.0)	0.024
Eğitim (yıl)*	10.12 ± 2.40 10.0 (8.0-12.0)	9.20 ± 2.61 8.0 (8.0-12.0)	0.023
Cinsiyet**			
Kadın	3 (%5.8)	6 (%3.9)	0.695
Erkek	49 (%94.2)	148 (%96.1)	
Yaşadığı yer**			
Kırsal	0 (%0.0)	6 (%3.9)	0.341
Şehir	52 (%100.0)	148 (%96.1)	
Medeni durumu***			
Evli	18 (%34.6)	35 (%22.7)	0.089
Bekar	29 (%55.8)	101 (%65.6)	
Boşanmış / ayrı	4 (%7.7)	18 (%11.7)	
Eşi ölmüş	1 (%1.9)	0 (%0.0)	
Çalışma durumu***			
Düzenli çalışıyor	18 (%34.6)	66 (%42.9)	0.297
İş buldukça çalışıyor	14 (%26.9)	38 (%24.7)	
Çalışmıyor	19 (%36.5)	50 (%32.5)	
Emekli	1 (%1.9)	0 (%0)	

*Mann Whitney U testi. **Fisher kesin Ki-kare testi. ***Pearson Ki-kare testi.

ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı (yüzdelere) ile ifade edildi.

Üç aylık izlemde ATD ve DTA grupları madde kullanımı ve tedavi özelliklerine göre karşılaştırıldı. ATD grubundaki hastaların sigara kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 14.90 ± 3.19 , DTA grubunda olanlarınki 13.91 ± 3.98 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z = -2.635$, $p = 0.008$). Geçen yıl içinde düzenli sigara kullanımı ve sigara kullanım süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). ATD grubundaki hastaların sigara dışı madde kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 19.19 ± 6.99 , DTA grubunda olanlarınki 15.96 ± 4.19 olarak bulundu. ATD grubundaki hastaların opioid kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 22.32 ± 6.51 , DTA grubunda olanlarınki 19.79 ± 4.98 olarak bulundu. Madde kullanımı ve opioid kullanımı başlangıç yaşı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z = -3.642$, $p < 0.001$; $z = -2.766$, $p = 0.006$). ATD grubundaki hastaların ortalama sigara dışı madde kullanım süresi 7.48 ± 4.72 yıl iken DTA grubunda olanlarınki 8.84 ± 5.41 yıl idi, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak anlamlılık sınırına yakın olduğu görüldü ($z = 1.913$, $p = 0.056$) (Tablo 4).

Depreşme/tedaviden ayrılma grubundaki hastaların %58.8'inde ve ATD grubunda olanların %75'inde geçen yıl içinde çoklu madde kullanımı öyküsü vardı. Geçen yıl içinde çoklu madde kullanım sıklığı bakımından iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2 = 10.178$, $p = 0.038$). 28 günlük yatarak tedaviyi tamamlama oranı ATD grubundaki hastalarda %65.8 ve DTA grubunda olanlarda %38.0 idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($\chi^2 = 15.751$, $p < 0.001$). ATD ve DTA grupları arasında; madde kullanmadığı en uzun süre, madde kullanımı için ayaktan ve yatarak tedavi öyküsü, yatarak tedavi sayısı, opioid kullanım süresi, opioid kullanımı için agonist tedavi öyküsü, damar içi madde kullanım öyküsü, geçen yıl içinde alkol kullanım sıklığı ve idame buprenorfin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

On iki aylık izlemde ATD ve DTA grupları madde kullanımı ve tedavi özelliklerine göre karşılaştırıldı. ATD grubundaki hastaların sigara kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 15.46 ± 3.13 , DTA grubunda olanlarınki 14.12 ± 3.68 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z = -2.704$, $p = 0.007$). Geçen yıl içinde düzenli sigara kullanımı ve sigara kullanım süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). ATD grubundaki hastaların sigara dışı madde kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 20.52 ± 7.81 , DTA grubunda olanlarınki 16.81 ± 5.11 olarak bulundu. ATD grubundaki hastaların opioid kullanımı başlangıç yaşı ortalaması 23.46 ± 6.94 , DTA grubunda olanlarınki 20.42 ± 5.45 olarak bulundu. Madde kullanımı ve opioid kullanımı başlangıç yaşı

bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z=-3.597$, $p<0.001$; $z=-3.066$, $p=0.002$) (Tablo 5).

Yirmi sekiz günlük yatarak tedaviyi tamamlama oranı ATD grubundaki hastalarda %65.4 ve DTA grubunda olanlarda %49.4 idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($\chi^2=4.016$, $p=0.045$). ATD ve DTA grupları arasında; sigara dışı madde kullanım süresi, madde kullanmadığı en uzun süre, madde kullanımı için ayaktan ve yatarak tedavi öyküsü, yatarak tedavi sayısı, opioid kullanım süresi, opioid kullanımı için agonist tedavi öyküsü, damar içi madde kullanım öyküsü, geçen yıl içinde alkol kullanımı, geçen yıl içinde çoklu madde kullanımı ve ortalama idame buprenorfin dozu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Üç aylık izlemde ATD ve DTA grupları özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırıldı. Madde kullanım bozuklukları için tedavi öyküsü, diğer psikiyatrik bozukluklar için tedavi öyküsü, intihar girişimi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, ailede AKB öyküsü, ailede MKB öyküsü, ailede diğer psikiyatrik bozuklukların öyküsü bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bulaşıcı hastalıklar için yapılan tarama testlerinin değerlendirilmesinde, HBsAg pozitifliği ve anti-HCV antikor pozitifliği oranları benzerdi ($p>0.05$). Her iki grupta da anti-HIV antikor pozitifliği olan hasta bulunmamaktaydı (Tablo 6).

On iki aylık izlemde ATD ve DTA grupları özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırıldı. Madde kullanım bozuklukları için tedavi öyküsü, diğer psikiyatrik bozukluklar için tedavi öyküsü, intihar girişimi öyküsü, sistematik hastalık öyküsü, ailede AKB öyküsü, ailede MKB öyküsü, ailede diğer psikiyatrik bozuklukların öyküsü bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bulaşıcı hastalıklar için yapılan tarama testlerinin değerlendirilmesinde, HBsAg pozitifliği ve anti-HCV antikor pozitifliği oranları benzerdi ($p>0.05$). Her iki grupta da anti-HIV antikor pozitifliği olan hasta bulunmamaktaydı (Tablo 7).

Agonist tedaviyle düzelme ve DTA grupları adli öykü özelliklerine göre karşılaştırıldı. 3 aylık izlemde suç öyküsü, madde kullanımıyla ilişkili suç öyküsü ve cezaevi öyküsü bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6). 12 aylık izlemde ATD grubundaki hastaların %51.9'unda ve DTA grubundaki hastaların %70.8'inde suç öyküsü saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($\chi^2=5.349$, $p=0.021$). Madde kullanımıyla ilişkili suç öyküsü ve cezaevi öyküsü bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 4. 3 aylık izlemde grupların madde kullanımı özelliklerine göre karşılaştırılması

3 aylık izlem	ATD grubu (n=114)	DTA grubu (n=92)	p
Geçen yıl içinde düzenli sigara kullanımı (≥ 1 adet/gün)*	114 (%100.0)	91 (%98.9)	0.447
Sigara başlangıç yaşı (yıl)**	14.90 $\pm$ 3.19 15.0 (13.0-16.0)	13.91 $\pm$ 3.98 14.0 (12.0-15.0)	0.008
Sigara kullanım süresi (paket-yıl)**	15.40 $\pm$ 11.58 11.0 (8.0-20.0)	15.97 $\pm$ 13.52 12.0 (7.0-22.0)	0.903
Madde kullanımı (sigara dışı)			
Başlangıç yaşı (yıl)**	19.19 $\pm$ 6.99 17 (15.0-22.0)	15.96 $\pm$ 4.19 15.0 (14.0-17.0)	<0.001
Kullanım süresi (yıl)**	7.48 $\pm$ 4.72 6.0 (4.0-10.0)	8.84 $\pm$ 5.41 7.0 (5.0-11.0)	0.056
Kullanmadığı en uzun süre (ay)**	7.70 $\pm$ 14.88 3.0 (0.5-7.0)	6.62 $\pm$ 13.14 3.0 (1.0-6.0)	0.589
Ayaktan tedavi öyküsü***	80 (%70.2)	71 (%77.2)	0.332
Yatarak tedavi öyküsü****	58 (%50.9)	52 (%56.5)	0.419
Yatarak tedavi sayısı**	1.10 $\pm$ 1.78 0.0 (0.0-1.0)	2.49 $\pm$ 5.38 1.0 (0.0-2.0)	0.104
Opioid kullanımı			
Başlangıç yaşı (yıl)**	22.32 $\pm$ 6.51 26.0 (17.0-21.0)	19.79 $\pm$ 4.98 19.0 (17.0-22.0)	0.006
Kullanım süresi (yıl)**	4.79 $\pm$ 3.63 4.0 (2.0-6.0)	5.31 $\pm$ 4.65 4.0 (2.0-6.0)	0.497
Agonist tedavi öyküsü****	59 (%51.8)	57 (%62.0)	0.142
Damar içi madde kullanımı öyküsü****	52 (%45.6)	51 (%55.4)	0.161
Geçen yıl içinde alkol kullanımı****			
Kullanmamış	46 (%40.4)	44 (%47.8)	0.066
Ayda ≤ 1 kez	36 (%31.6)	15 (%16.3)	
Ayda 2-4 kez	23 (%20.2)	17 (%18.5)	
Haftada 2-3 kez	5 (%4.4)	11 (%12.0)	
Haftada ≥ 4 kez	4 (%3.5)	5 (%5.4)	
Geçen yıl içinde çoklu madde kullanımı (sigara-alkol dışı)****			
Kullanmamış	47 (%41.2)	23 (%25.0)	0.038
Ayda ≤ 1 kez	8 (%7.0)	10 (%10.9)	
Ayda 2-4 kez	24 (%21.1)	15 (%16.3)	
Haftada 2-3 kez	18 (%15.8)	18 (%19.6)	
Haftada ≥ 4 kez	17 (%14.9)	26 (%28.3)	
28 günlük yatarak tedaviyi tamamlama****	78 (%65.8)	35 (%38.0)	<0.001
İdame buprenorfin dozu (mg)**	10.32 $\pm$ 3.57 10.0 (8.0-12.0)	9.94 $\pm$ 3.79 8.0 (8.0-12.0)	0.242

*Fisher kesin Ki-kare testi. **Mann Whitney U testi. ***Yates düzeltilmeli Ki-kare testi. ****Pearson Ki-kare testi. ATD: Agonist tedavide düzelmeye. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma. B/N: Buprenorfin/nalokson. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı (yüzdelere) ile ifade edildi.

Tablo 5. 12 aylık izlemde grupların madde kullanımı özelliklerine göre karşılaştırılması

12 aylık izlem	ATD grubu (n=52)	DTA grubu (n=154)	p
Geçen yıl içinde düzenli sigara kullanımı (≥ 1 adet/gün)*	52 (%100.0)	153 (%99.4)	0.748
Sigara başlangıç yaşı (yıl)**	15.46±3.13 15.0 (13.0-17.0)	14.12±3.68 14.0 (12.0-16.0)	0.007
Sigara kullanım süresi (paket-yıl)**	15.11±11.89 11.5 (8.0-20.0)	15.84±12.67 12.0 (8.0-20.0)	0.769
Madde kullanımı (sigara dışı)			
Başlangıç yaşı (yıl)**	20.52±7.81 18 (15.0-24.0)	16.81±5.11 15.0 (14.0-18.0)	<0.001
Kullanım süresi (yıl)**	7.29±4.84 7.5 (3.5-10.0)	8.36±5.13 7.0 (5.0-10.0)	0.189
Kullanmadığı en uzun süre (ay)**	6.00±11.44 3.5 (0.5-6.5)	7.63±14.62 3.0 (1.0-6.0)	0.588
Ayaktan tedavi öyküsü***	33 (%63.5)	118 (%76.6)	0.094
Yatarak tedavi öyküsü***	26 (%50.0)	84 (%54.5)	0.684
Yatarak tedavi sayısı**	0.96±1.41 0.0 (0.0-1.0)	1.97±4.39 1.0 (0.0-2.0)	0.254
Opioid kullanımı			
Başlangıç yaşı (yıl)**	23.46±6.94 23.0 (18.0-26.0)	20.42±5.45 19.0 (17.0-23.0)	0.002
Kullanım süresi (yıl)**	4.69±3.63 3.5 (2.0-6.0)	5.14±4.27 4.0 (2.5-6.0)	0.434
Agonist tedavi öyküsü***	23 (%44.2)	93 (%60.4)	0.062
Damar içi madde kullanımı öyküsü****	21 (%40.4)	82 (%53.2)	0.109
Geçen yıl içinde alkol kullanımı****			
Kullanmamış	20 (%38.5)	70 (%45.5)	0.674
Ayda ≤1 kez	15 (%28.8)	36 (%23.4)	
Ayda 2-4 kez	12 (%23.1)	28 (%18.2)	
Haftada 2-3 kez	4 (%7.7)	12 (%7.8)	
Haftada ≥4 kez	1 (%1.9)	8 (%5.2)	
Geçen yıl içinde çoklu madde kullanımı (sigara-alkol dışı)****			
Kullanmamış	23 (%44.2)	47 (%30.5)	0.343
Ayda ≤1 kez	3 (%5.8)	15 (%9.7)	
Ayda 2-4 kez	7 (%13.5)	35 (%18.7)	
Haftada 2-3 kez	10 (%19.2)	26 (%16.9)	
Haftada ≥4 kez	9 (%17.3)	34 (%22.1)	
28 günlük yatarak tedaviyi tamamlama****	34 (%65.4)	76 (%49.4)	0.045
İdame buprenorfin dozu (mg)**	10.81±3.53 10.0 (8.0-12.0)	9.92±3.69 8.0 (8.0-12.0)	0.066

*Fisher kesin Ki-kare testi. **Mann Whitney U testi. ***Yates düzeltilmeli Ki-kare testi. ****Pearson Ki-kare testi. ATD: Agonist tedavide düzelmeye. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma. B/N: Buprenorfin/nalokson. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek, niteliksel veriler ise sayı (yüzdelere) ile ifade edildi.

Tablo 6. 3 aylık izlemde grupların öz ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırılması

3 aylık izlem	ATD grubu (n=114)	DTA grubu (n=92)	p
Psikiyatrik tedavi öyküsü			
Madde KB*	80 (%70.2)	71 (%77.2)	0.332
Diğer psikiyatrik bozukluklar*	20 (%17.5)	13 (%14.1)	0.636
İntihar girişimi öyküsü*	10 (%8.8)	9 (%9.8)	0.994
Sistemik hastalık öyküsü*	20 (%17.5)	14 (%15.2)	0.796
Bulaşıcı hastalık taraması			
HBsAg pozitifliği**	2 (%1.9)	2 (%2.4)	0.831
Anti-HCV antikor pozitifliği*	5 (%4.9)	9 (%10.5)	0.235
Anti-HIV antikor pozitifliği	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Suç öyküsü***	70 (%61.4)	66 (%71.7)	0.119
Madde kullanımıyla ilişkili suç öyküsü***	60 (%52.5)	60 (%65.2)	0.069
Cezaevi öyküsü*	22 (%19.5)	20 (%21.7)	0.796
Aile öyküsü			
Alkol KB*	12 (%10.5)	17 (%18.5)	0.153
Madde KB*	19 (%16.7)	13 (%14.1)	0.759
Diğer psikiyatrik bozukluklar*	14 (%12.3)	9 (%9.8)	0.731

*Yates düzeltilmeli Ki-kare testi. **Fisher kesin Ki-kare testi. ***Pearson Ki-kare testi.

ATD: Agonist tedavide düzelmeye. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma. KB: Kullanım bozukluğu. HBsAg: Hepatit B virüsü yüzey antijeni. HCV: Hepatit C virüsü. HIV: Human immunodeficiency virüs / insan bağışıklık yetmezliği virüsü.

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilmek suretiyle, niteliksel veriler ise sayı (yüzde) ile ifade edildi.

Tablo 7. 12 aylık izlemde grupların öz ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırılması

12 aylık izlem	ATD grubu (n=52)	DTA grubu (n=154)	p
Psikiyatrik tedavi öyküsü			
Madde KB*	33 (%63.5)	118 (%76.6)	0.094
Diğer psikiyatrik bozukluklar*	10 (%19.2)	23 (%14.9)	0.609
İntihar girişimi öyküsü**	2 (%3.8)	17 (%11.0)	0.167
Sistemik hastalık öyküsü*	8 (%15.4)	26 (%16.9)	0.972
Bulaşıcı hastalık taraması			
HBsAg pozitifliği**	2 (%3.8)	2 (%1.4)	0.301
Anti-HCV antikor pozitifliği**	2 (%4.0)	12 (%8.6)	0.361
Anti-HIV antikor pozitifliği	0 (%0.0)	0 (%0.0)	-
Suç öyküsü*	27 (%51.9)	109 (%70.8)	0.021
Madde kullanımıyla ilişkili suç öyküsü***	25 (%48.1)	95 (%61.7)	0.085
Cezaevi öyküsü*	8 (%15.4)	34 (%22.1)	0.403
Aile öyküsü			
Alkol KB*	8 (%15.4)	21 (%13.6)	0.934
Madde KB*	9 (%17.3)	23 (%14.9)	0.852
Diğer psikiyatrik bozukluklar*	5 (%9.6)	18 (%11.7)	0.876

*Yates düzeltilmeli Ki-kare testi. **Fisher kesin Ki-kare testi. ***Pearson Ki-kare testi.

ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma. KB: Kullanım bozukluğu. HBsAg: Hepatit B virüsü yüzey antijeni. HCV: Hepatit C virüsü. HIV: Human immunodeficiency virüs / insan bağışıklık yetmezliği virüsü.

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilmek suretiyle, niteliksel veriler ise sayı (yüzdeler) ile ifade edildi.

Üç aylık izlemde ATD ve DTA grupları bağımlılık profili özelliklerine göre karşılaştırıldı. BAPİ-K heyecan arama davranışı alt ölçeği ortalama puanları ATD grubunda 2.33 ± 1.65 ve DTA grubunda 3.08 ± 1.70 olarak saptandı, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($z=2.929$, $p=0.009$). BAPİ-K madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üstüne etkileri, şiddetli istek, motivasyon, bağımlılık şiddeti, depresyon, anksiyete, öfke kontrol

yetersizliği, güvenli davranış eksikliği ve dürtüsellik alt ölçek puanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. 3 aylık izlemde grupların bağımlılık profili özelliklerine göre karşılaştırılması

BAPİ-K	ATD grubu (n=79)	DTA grubu (n=73)	p
Madde kullanım özellikleri	1.33±0.71 1.36 (0.73-1.82)	1.37±0.84 1.36 (0.59-1.82)	0.867
Tanı	9.60±1.97 10.0 (8.0-11.0)	9.53±1.83 9.5 (8.3-11.0)	0.620
Yaşam üstüne etkileri	15.38±2.71 16.0 (14.0-17.0)	15.32±2.05 16.0 (13.5-18.0)	0.718
Şiddetli istek	5.33±2.04 4.0 (5.0-7.0)	5.49±1.99 4.0 (6.0-7.0)	0.564
Motivasyon	5.77±0.70 6.0 (6.0-6.0)	5.62±1.04 6.0 (6.0-6.0)	0.272
Bağımlılık şiddeti	7.06±0.99 7.08 (6.35-7.75)	7.07±0.98 7.19 (6.48-7.63)	0.922
Depresyon	3.95±1.81 4.0 (3.0-5.0)	4.26±2.02 4.0 (3.0-6.0)	0.460
Anksiyete	2.73±1.62 3.0 (1.0-4.0)	2.95±1.53 3.0 (2.0-4.0)	0.361
Öfke kontrol yetersizliği	2.66±1.73 3.0 (1.0-4.0)	3.03±1.62 3.0 (2.0-4.0)	0.134
Güvenli davranış eksikliği	4.37±2.16 4.0 (3.0-6.0)	4.51±2.32 4.0 (3.0-6.0)	0.721
Heyecan arama davranışı	2.33±1.65 2.0 (1.0-4.0)	3.08±1.70 3.0 (2.0-4.5)	0.009
Dürtüsellik	3.15±1.56 3.0 (2.0-4.0)	3.18±1.53 3.0 (2.0-4.0)	0.894

Mann Whitney U testi.

BAPİ-K: Bağımlılık Profil İndeksi - Klinik formu. ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma.

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek ifade edildi.

12 aylık izlemde ATD ve DTA grupları bağımlılık profili özelliklerine göre karşılaştırıldı. BAPİ-K anksiyete alt ölçeği ortalama puanları ATD grubunda 2.29±1.41 ve DTA grubunda 3.02±1.59 olarak saptandı, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($z=2.767$, $p=0.009$). BAPİ-K öfke kontrol gücü alt ölçeği ortalama puanları ATD grubunda 2.26±1.72 ve DTA grubunda 3.03±1.64 olarak bulundu. BAPİ-K heyecan arama davranışı alt ölçeği ortalama puanları ATD grubunda 2.16±1.67 ve DTA grubunda 2.87±1.70 olarak bulundu.

BAPİ-K öfke kontrol güçlüğü ve heyecan arama davranışı ortalama puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($z=2.754$, $p=0.011$; $z=2.634$, $p=0.043$). BAPİ-K madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üstüne etkileri, şiddetli istek, motivasyon, bağımlılık şiddeti, depresyon, güvenli davranış eksikliği, dürtüsellik alt ölçek puanları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. 12 aylık izlemde grupların bağımlılık profili özelliklerine göre karşılaştırılması

BAPİ-K	ATD grubu (n=38)	DTA grubu (n=114)	p
Madde kullanım özellikleri	1.18±0.59 1.27 (0.61-1.46)	1.41±0.82 1.46 (0.71-1.82)	0.130
Tanı	9.55±1.87 10.0 (8.0-11.0)	9.57±1.92 10.0 (8.5-11.0)	0.898
Yaşam üstüne etkileri	15.03±2.70 16.0 (14.0-17.0)	15.45±2.93 16.00 (14.0-18.0)	0.296
Şiddetli istek	5.26±2.10 5.0 (4.0-7.0)	5.46±1.98 5.0 (4.0-7.0)	0.542
Motivasyon	5.84±0.59 6.0 (6.0-6.0)	5.65±0.95 6.0 (6.0-6.0)	0.189
Bağımlılık şiddeti	6.95±0.91 6.81 (6.37-7.66)	7.09±1.01 7.16 (6.40-7.69)	0.442
Depresyon	3.66±1.86 4.0 (2.0-5.0)	4.25±1.92 4.0 (3.0-6.0)	0.147
Anksiyete	2.29±1.41 1.0 (2.0-3.0)	3.02±1.59 3.0 (2.0-4.0)	0.009
Öfke kontrol yetersizliği	2.26±1.72 2.0 (1.0-3.0)	3.03±1.64 3.0 (2.0-4.0)	0.011
Güvenli davranış eksikliği	3.92±2.06 3.0 (2.0-5.0)	4.61±2.27 4.0 (3.0-6.0)	0.091
Heyecan arama davranışı	2.16±1.67 2.5 (1.0-4.0)	2.87±1.70 3.0 (2.0-4.0)	0.043
Dürtüsellik	2.82±1.67 3.0 (2.0-4.0)	3.28±1.49 3.0 (2.0-4.0)	0.119

Mann Whitney U testi.

BAPİ-K: Bağımlılık Profil İndeksi – Klinik formu. ATD: Agonist tedavide düzelme. DTA: Depreşme / tedaviden ayrılma.

Ölçümsel veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) değerleri verilerek ifade edildi.

Agonist tedaviyle düzelme süresi ile klinik özellikler arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile incelendi (Tablo 10). ATD süresi ile yaş ($r=0.160$, $p=0.021$), eğitim süresi ($r=0.158$, $p=0.023$), sigara başlangıç yaşı ($r=0.228$, $p=0.001$), madde kullanımı başlangıç yaşı

($r=0.268$, $p<0.001$) ve opioid kullanımı başlangıç yaşı ($r=0.214$, $p=0.002$) arasında düşük güçte ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ATD süresi ile madde kullanım süresi ($r=-0.138$, $p=0.048$) ve yatarak tedavi sayısı ($r=-0.142$, $p=0.042$) arasında düşük güçte ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu. ATD süresi ile sigara kullanım süresi, madde kullanmadığı en uzun süre, opioid kullanım süresi ve idame buprenorfin dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Agonist tedavide düzelme süresi ve klinik özellikler değişkenleri için korelasyon analizi sonuçları

Klinik özellikler (n=206)	ATD süresi (ay)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.160	0.021
Eğitim (yıl)	0.158	0.023
Sigara başlangıç yaşı (yıl)	0.228	0.001
Sigara kullanım süresi (paket-yıl)	-0.031	0.662
Madde kullanımı başlangıç yaşı (yıl)	0.268	<0.001
Madde kullanım süresi (yıl)	-0.138	0.048
Madde kullanmadığı en uzun süre (ay)	-0.042	0.552
Opioid kullanımı başlangıç yaşı (yıl)	0.214	0.002
Opioid kullanım süresi (yıl)	-0.060	0.391
Yatarak tedavi sayısı	-0.142	0.042
İdame buprenorfin dozu (mg)	0.124	0.076

Spearman korelasyon analizi.

ATD: Agonist tedavide düzelme.

Agonist tedaviyle düzelme süresi ile BAPİ-K alt ölçek puanları arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile incelendi (Tablo 11). ATD süresi ile anksiyete ($r=-0.167$, $p=0.040$),

öfke kontrol yetersizliği ($r=-0.173$, $p=0.033$) ve heyecan arama davranışı ($r=-0.209$, $p=0.010$) alt ölçek puanları arasında düşük güçte ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. ATD süresi ile madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üstüne etkileri, şiddetli istek, motivasyon, bağımlılık şiddeti, depresyon, güvenli davranış eksikliği ve dürtüsellik alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 11. Agonist tedavide düzelme süresi ve BAPİ-K değişkenleri için korelasyon analizi sonuçları

BAPİ-K (n=152)	ATD süresi (ay)	
	r	p
Madde kullanım özellikleri	-0.022	0.789
Tanı	0.040	0.622
Yaşam üstüne etkileri	-0.073	0.369
Şiddetli istek	-0.048	0.560
Motivasyon	0.115	0.158
Bağımlılık şiddeti	-0.007	0.931
Depresyon	-0.074	0.366
Anksiyete	-0.167	0.040
Öfke kontrol yetersizliği	-0.173	0.033
Güvenli davranış eksikliği	-0.106	0.194
Heyecan arama davranışı	-0.209	0.010
Dürtüsellik	-0.078	0.341

Spearman korelasyon analizi.

ATD: Agonist tedavide düzelme. BAPİ-K: Bağımlılık Profil İndeksi – Klinik formu.

TARTIŞMA

Bu araştırmada Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi AMATEM Servisi'nde 01.04.2013-31.12.2019 tarihleri arasında OPKB tanısıyla yatarak tedavi gören, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası idame tedavi ile ayaktan izleme alınan hastalardan dahil edilme ölçütlerini karşılayan 206 hastanın yatarak tedavi ve taburculuk sonrası ayaktan takip izlem verileri incelenerek idame tedavinin 3. ve 12. aylarında hastaların tedaviyi sürdürme oranları araştırılmıştır. Ayrıca, 3. ve 12. ayda tedaviye devam ettiği saptanan hastalar ile tedaviden ayrıldığı ya da depreştiği tespit edilenlerin oluşturduğu iki grup arasında tedavi uyumuyla ilişkili sosyodemografik ve klinik özellikler değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki farklılıklar ortaya konmuştur.

Araştırmamızda istatistiksel analizlerin yapıldığı takip süreleri olan 3. ve 12. izlem ayları DSM-5'te yer alan erken düzelme ve kalıcı düzelme sürelerine karşılık geldikleri için seçilmiştir (152). Hastaların B/N idame tedavisinde kalma oranları izlemin 3. ayında %55.3, izlemin 12. ayında %25.2 olarak bulunmuştur. Alanyazındaki derlemelerde idame tedavisinde kalma oranlarının izlem süresinin uzunluğuyla, idame tedavisinde kalma ölçütleriyle, ayrıca örneklemin ve idame tedavisinin çeşitli özellikleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu etmenlere bağlı olarak çalışmalarda tedavide kalma oranlarında ciddi farklılaşmalar görülmektedir (145,153). Tedaviye devam eden hasta oranını idame tedavisinin 3. ayında %37.5-%85 (154,155), 12. ayında %25-%75 (156-159) aralıklarında bildiren çalışmalar mevcuttur. Tedaviyi sürdüren hasta oranını farklı zaman dilimlerinde değerlendiren çalışmalarda; izlem süresi uzadıkça tedavide kalan hasta oranındaki azalma tutarlı biçimde gösterilmiştir (160-162). Bir derlemede (145) 6 çalışmaya ait 12. ayda idame tedavide kalma oranı %45.4 (%11.7-%61.6) bildirilmiştir. Diğer bir derlemede çeşitli ülkelerde idame tedaviye devam oranları 3. ayda

%67.2-%81.9 arasında, 12. ayda %22.1-%74.6 arasında değişmektedir (153). Türkiye'deki çalışmalarda OPKB tanılı hastalarda idame tedavisine devam etme oranı tedavinin 3. ayında %33.3-%36.5 (7,14,163), 12. ayında %21.8-%56.6 (12,13) bildirilmiştir. Alanyazında çeşitli takip sürelerinde çalışmalar mevcut olup uzun izlem süreli çalışmalar sınırlı sayıdadır. Süreğen ve depresmelerle giden OPKB'de idame tedavisinde kalma süresinin uzamasıyla depresme riskinde azalmanın ve yasal, tıbbi, sosyal alanlarda olumlu etkilerin gösterilmesi (156,164,165) hastaların olabildiğince uzun süre takip edildiği çalışmaları önemli kılmaktadır. Alanyazındaki çalışmalarla karşılaştırıldığında araştırmamızın 12 aylık takip süresi kayda değer olup idame tedavisini tamamlama oranları alanyazınla uyumludur.

TEDAVİ UYUMUNA GÖRE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmamızda idame tedavisinde kalan hastalar tedaviden ayrılan/depreşen hastalara kıyasla izlemin 3. ve 12. ayında anlamlı oranda daha ileri yaştadır. Korelasyon analizinde hasta yaşının daha büyük olmasıyla daha uzun süre idame tedavisinde kalma ilişkilendirilmiştir. Alanyazında daha ileri yaş ile daha uzun süre idame tedaviye devam etme ilişkisi pek çok çalışmada tekrarlanmış bir bulgudur. Ulusal kayıtlara dayalı çalışmada erken yaş, 18 ay içerisinde idame tedavisinden ayrılmış olmakla ilişkilidir (166). Yaş ortalamaları 46.6 yıl (SD=6.5) olan 300 kişiyle yapılan bir çalışmada (167) ileri yaş tedaviden ayrılmış olma riskini azaltan etmenlerdendir. On iki yıllık, 1237 hastaya ait 1605 ayaktan tedavi dönemini kapsayan bir izlem çalışmasında; aralıksız 1 yıldan fazla süre tedavide kalma ile ileri yaş ilişkili bulunmuş, yaş ile tedavide kalma oranının doğru orantılı olduğu saptanmıştır (168). Bir derlemede, idame tedavi içeren 12 araştırmanın 8'inde yaş tedavide kalma ile ilişkilendirilip 4 çalışmada bu ilişki saptanmamıştır (145). Çeşitli idame tedavilerini kapsayan bir diğer derlemede incelenen çalışmalardan çoğunda (20/35) ve randomize kontrollü çalışmaların tümünde (3/3) idame tedavisine devam etmek ile ileri yaş ilişkilendirilmiştir. İlişki saptanan çalışmalar örneklem gücü ve veri netliği bakımından daha kaliteli bulunmuştur (169). Ülkemizdeki çalışmalarda Kuloğlu ve ark. (163) izlemin 3. ayında, Evren ve ark. (11) izlemin 6. ayında ATD ve DTA grupları yaş bakımından benzerdir. Çavuşoğlu (14) artan yaşın depresme riskini azalttığını bildirmiştir. Yıldız (13) azalan yaş miktarına bağlı olarak depresme riskinin 1.2 kat arttığını belirtmiştir. Ülkemizdeki bulgular arasında çelişki içermekteyse de; araştırmamızda saptanan idame tedaviye devam etme ile yaş arasındaki ilişki dünya genelindeki çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Araştırmacılar genç yaşın opioid kullanımından olumsuz

etkilenmek ve daha hızlı bağımlılık geliştirmek bakımından bilişsel, duygusal ve sosyal daha hassas bir dönem olduğunu vurgulamaktadır (170). Erken yaşlarda idame tedavi devamlılığının; eşzamanlı madde kullanımı, tedavi uyumu sorunları, aile içi çatışmalar, sağlık hizmetlerince sunulan idame tedavisi dozu ve esneklik düzeyi gibi bireysel, bireyler arası ve kurumsal etmenlerden olumsuz etkilendiği öne sürülmüştür (169). İleri yaşla beraber nörobiyolojik yönden dopaminerjik reseptörlerdeki azalmaya bağlı haz arayışında azalma (171), bağımlılığın olumsuz sonuçlarına karşı farkındalık ve bakım alma yönündeki motivasyonda artış (172) araştırmacılarca öne sürülen diğer hipotezlerdir. Ülkemizdeki çalışmalardan farklı sonuçlarımız; örneklem özelliklerindeki, dahil edilme ve dışlanma ölçütlerindeki ya da depresme tanımlarındaki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Araştırmamızdaki 206 yatışın 197'si erkek (%95.6), 9'u kadın (%4.4) hastalara aittir. 3. ayda ve 12. ayda ATD ve DTA grupları cinsiyet açısından benzerdir. Ülkemizdeki çalışmalarda kadın hasta oranı %5.9-%6.57 arasında değişmekteyken (11,12,14,163) Guliyev ve Yargıç'ın (7) yapmış oldukları çalışmada %18 saptanmıştır. Bu çalışmada kadın hasta oranındaki farklılık örneklemdeki sınırlılıktan (ardışık 50 hasta) kaynaklanmış olabilir. Türkiye'de AMATEM'lere 2013'de ayaktan ve yatarak başvuruların %94.4'ü erkek, %5.6'sı kadın (173); 2020'de yatarak tedavi görenlerin %91.3'ü erkek, %8.7'si kadındır (60). Araştırma örneklemimizde kadın hasta oranının görece düşük kaldığı değerlendirilebilir. Tedavi merkezimizin bulunduğu ilin ve bölgenin sosyodemografik özellikleri (nüfus, nüfus yoğunluğu, ülke sınırına yakınlık, kültürel özellikler, çevre illerden gelen başvuru sıklığı) kadın hastaların tedaviye başvurmayarak daha az temsil edilmelerine ya da ayaktan tedaviyi erkeklere göre daha çok tercih etmelerine bağlı örneklemimizde yer almamalarına neden olmuş olabilir. Cinsiyetin idame tedaviye devam etme ile ilişkisi bakımından dünya genelindeki çalışmalarda bulgular çelişkilidir. Bir çalışmada (157) kadın cinsiyet izlemin 6. ayda idame tedavide kalmakla ilişkili iken 12. ayda bu ilişki kaybolmuştur. 382 katılımcılı bir çalışmada cinsiyet idame tedaviye 1 yıl devam etmekle ilişkisizdir (174). Stein ve ark. (175) 6 aylık izlemde cinsiyet ile idame tedavide kalma arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Altı yıl boyunca ayaktan idame tedavi sunulan 321 katılımcının (%38'i kadın) dahil olduğu geriye-dönük bir kohort çalışmasında; izlemin 1. yılında tedavide kalmakla cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmazken 2. yılında kadın cinsiyet tedavide kalmayı öngörmüştür (176). Kadın cinsiyet ve idame tedavi arasında olumlu ilişki bildiren (168,177) veya bildirmeyen (178) başka yayınlar mevcuttur ancak gene de 2019 tarihli bir derlemede cinsiyet ile idame tedaviye devam etme arasındaki ilişkinin mevcut çalışmalarla netleştirilemeyeceği belirtilmiştir (179). Ülkemizdeki çalışmalarda izlem süresi sonunda

tedavide kalmakla cinsiyet ilişkilendirilmemiştir (7,11,12,14,163). Araştırmamızda cinsiyet ile idame tedavide kalma bakımından grupların benzer bulunması alanyazındaki sonuçlarla çelişmemektedir.

Araştırmamızda ATD ve TDA grupları eğitim süresi bakımından izlemin 3. ayında birbirine benzerken, 12. ayda idame tedavisine devam hastaların eğitim süresinin tedaviden ayrılan/depreşen hastalarinkine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim süresi ile idame tedavi süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Araştırmamızın bulgularına göre eğitim düzeyinin tedaviden erken dönemde ayrılmak bakımından etkisinin diğer etmenlerin gerisinde kaldığı ve anlamlı olmadığı; ancak, uzun dönemde tedavide kalmak yönünden farklılık yaratan etmenler arasında olabileceği düşünülebilir. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda eğitim süresi ile idame tedavide kalma arasında ilişki saptanmayan (7,11,168,176,180-183) ve saptanan (13,163,184) çalışmalar vardır. Bir derlemedeki 11 metadon ve 1 karışık opioid yerine koyma tedavisi çalışması arasında sadece 3 metadon çalışmasında daha yüksek eğitim düzeyi daha uzun idame tedavi ile ilişkilidir (145). Eğitim durumu sağlık ve sigorta hizmetleri veritabanlarını kullanan büyük çaplı çalışmalarda değerlendirilemeden kalan bir değişkendir ve alanyazındaki mevcut sonuçlar belli ölçüde çelişki barındırmaktadır. Eğitim süresini anlamlı düzeyde bir etmen olarak tespit etmeyen çalışmalara göre; eğitim süresi idame tedavisiyle ilişkili diğer sosyodemografik, bireysel ve kurumsal etmenlerin yanında görece etkisiz kalıyor olabilir. Bu durum araştırmamızın bulgularıyla uyumsuz görünmektedir. Yine de, Zhu ve ark.'nın (185) çalışmalarında belirttiği gibi, eğitim durumunun OPKB idame tedavisiyle ilişkisi yeterince araştırılmamış bir konudur.

Yerleşim birimi bakımından örneklemimizin %2.9'u kırsalda, %97.0'ı şehirde yaşıyor olarak kaydedilmiştir. ATD grubundaki hastalarla DTA'dakiler arasında 3. ayda ve 12. ayda yaşadığı yer açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri merkezli çok-eyaletli bir çalışmada hastaların kırsalda ya da küçük, orta veya büyük şehirlerde yaşamaları bakımından 6. ayda ATD ve DTA grupları benzer bulunmuştur (183). Buprenorfin doz ve süre yeterliliğini inceleyen bir çalışmada (186) büyük şehirde yaşayanlara kıyasla büyük şehire komşu ya da kırsal alanlarda yaşayanların daha yeterli doz ve süre idame tedavi sürdürdüğü bildirilmiş ve imkanların daha yetersiz, tedaviye ulaşmanın daha zor olduğu düşünülen bu bölgelerdeki olumlu sonuçların bu bölgelerde çalışan tedavi düzenleyicilerin ya da yaşayan hastaların özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Sağlık sigortası veritabanı kullanılan bir çalışmada kırsalda ve küçük şehirde yaşayanlarda büyük şehirde yaşayanlara göre daha düzenli idame tedavi kullanımı bildirilmiştir (187). Manhapra ve ark. (188) farklı yoğunlukta kırsal

alanlarda yaşayanlarla şehirde yaşayanları değişik izlem sürelerinde idame tedavi devamlılığı bakımından benzer bulmuşlardır. Kanada merkezli bir çalışmada kırsalda yaşamak idame tedavisinde daha kısa süre kalmakla ilişkilidir (189). Türkiye’de Yıldız’ın (13) çalışmasında yatarak tedavi ardından idame tedavi ile ayaktan izlenen 824 birey olup 12. ayda ATD ve DTA grupları kırsalda ya da kentte yaşamak bakımından benzerdir. Yaşanan yer çalışmalarda seyrek ele alınmış bir değişken olup idame tedavi üzerine etkisine dair fikir birliği bulunmamaktadır. TÜİK verilerine göre Edirne’de 2013-2019 yılları arasında köylerde yaşayan nüfus oranı %27 ila %21 oranları arasında, Türkiye genelinde %8.6 ila %7.2 arasında değişmiştir (190). Araştırmamızda Trakya bölgesinin pek çok yerinden ve mesleki ya da geçici sebeplerle diğer illerden gelen hastaların bulunmasına rağmen kırsalda yaşayanların oranı görece düşüktür (%2.8). Bunun bir sebebi araştırmamızın geriye dönük doğası olabilir; dosyalarında ikamet adresi ayrıntılı kaydedilmemiş kişilerde hastane veri sistemi üzerindeki ikamet ettiği il/ilçe bilgisi adres olarak kaydedilmiştir. Düşük kırsalda yaşama oranının diğer olası sebepleri; kırsal bölgelerde tedavi imkanlarına uzaklık bakımından sosyoekonomik koşulların olumsuz etkileri, kentsel bölgelerdeki madde ilişkili sosyal ortam ve grupların kırsal bölgelerde görülmemesi, tedaviye erişimde olduğu gibi maddeye erişimde de kısıtlılıkların olması olabilir.

Örneğimizde katılımcıların %25.7’si evli, %63.1’i bekar olduğunu bildirmişlerdir. Medeni hal bakımından 3 aylık ve 12 aylık izlemde ATD ve DTA grupları birbirine benzerdir. Alanyazında 1. ve 2. yılda, 3. ayda idame tedavide kalmak ile medeni hal arasında ilişki saptanmamıştır (176,178). Türkiye’de iki çalışmada medeni durum ile 3. ayda (7), 6. ayda (11) idame tedavide kalma arasında ilişki saptanmamış, bir çalışmada 3. ayda (163) anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer bir çalışmada medeni hal 12. ayda ATD ve DTA grupları arasında fark oluşturmuş ancak regresyon analizlerinde depresme riskini etkilememiştir (13). Alanyazındaki sonuçların çeşitliliği arasında araştırmamız ortaya bir çelişki sunmamaktadır. Medeni hal yeri geldiğinde bağımlı kişi için sosyal destek anlamına gelebileceği gibi, olumsuz bir aile içi stresör olarak da karşımıza çıkabilir. Alanyazındaki çeşitlilikte bu ve benzeri ayrıntıların rol oynaması mümkündür.

Araştırmamızda hastaların %40.7’si düzenli çalıştıklarını, %25.2’si iş buldukça çalıştıklarını, %33.4’ü çalışmadıklarını beyan etmişlerdir. İzlemin 3. ve 12. ayında çalışma durumu bakımından ATD ve DTA grupları benzerdir. Alanyazında 3. ayda (178), 4. ayda (180), 1. ve 2. yılda (176) idame tedavide kalmak ile çalışma durumu arasında ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada çalışıyor olmanın işsiz olmaya göre birinci senede idame tedaviye devam etmeyi 2.24 kat artırdığı belirtilmiştir (174). Çalışmıyor olmayla idame tedaviden ayrılmayı

ilişkilendiren başka çalışmalar da vardır (168,175,177). Türkiye’de bir çalışmada 3 haftalık yatarak tedavinin ardından sunulan ayaktan idame tedavi izleminde 12. ayda çalışma durumu bakımından gruplar benzer olup, çalışma durumu birinci yılda remisyonu öngörmemiştir (12). Diğer çalışmalarda iş-destek durumu izlemin 3. ayında, çalışma durumu 3. ayda (163) ve 6. ayda (11) ATD ve DTA gruplarında benzerdir (7). Yıldız (13) izlemin 12. ayında ATD ve DTA grupları arasında çalışma durumu ve ayrıca çalışma süresi (1 yıldan az ya da çok) bakımından fark bildirmiştir, ancak regresyon analizlerinde çalışmayanlarda depresme riskinde anlamlı artış izlenmemiştir. Türkiye’deki çalışmalarda çalışma durumu ile idame tedavisi başarısı arasında anlamlı ilişki bulunmaması, yurtdışı yayınlarda ise bu konuda ortak bir sonuca varılmaması örneklemdeki, ölçüm ve değerlendirme ölçütlerindeki farklılıklara bağlı olabilir. Çalışma durumuyla ilişkili ve sonuçlardaki tutarsızlığa yol açabilecek diğer unsurlar arasında özellikle genç hastaların çalışmadıkları halde aile desteği bulabilme, madde kullanıcılarının yasadışı faaliyetlerden gelir elde etme olasılıkları yer alabilir.

TEDAVİ UYUMUNA GÖRE MADDE KULLANIMI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmamızda hastaların %99.5’inin son bir yılda sigara kullanımı belirtmesi nedeniyle 3. ve 12. aylarda ATD ve DTA grupları arasında fark bulunmamıştır. Alanyazında tütün kullanımının idame tedavi üzerine etkilerine dair sonuçlar, tütün kullanımını araştırmamızdaki gibi yüksek oranda belirtenlerden (191-193) ziyade daha düşük oranlarda belirten ve gruplar arası fark saptanan (176,189) çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Az sayıda olumlu etki bildiren çalışmada tütün kullanım bozukluğu tanısının izlemin hem 1. hem 2. yılında idame tedaviye devam etmeyi öngördüğü (176), idame tedavide daha uzun süre kalmakla ilişkili olduğu (189) bildirilmiştir. İzlemin 3. ayında (178), 6. ayında (194,195), 1. yılında (174,196,197) ATD ve DTA gruplarını sigara kullanımınca benzer bulan, tütün kullanımının idame tedavide daha uzun süre kalmakla ilişkisiz olduğunu bildiren (198) çalışmalar ağırlıktadır. Bazı çalışmalarda veriler toplanırken sigara kullanımı sorgulanmışsa da sonuçlarda ele alınmamıştır (13,106). Araştırmacılar günlük sigara kullanıcısı olmanın daha ciddi bir bağımlılığa işaret edebileceğini, sigaranın opioide aşermeyi artırabileceğini, yoksunluk bulgularını kötüleştirebileceğini ya da sigara kullanımı sırasındaki çevresel ipuçlarının opioide depresmesini tetikleyebileceğini öne sürseler de (199) alanyazında ağırlıklı ortak bulgu anlamlı bir etki saptanmadığı üzerinedir. Araştırmamızdaki yüksek tütün kullanım oranı ve mevcut çalışmaların sonuçları arasındaki

farklılıklarda cinsiyet oranları gibi örneklem özelliklerinin, sigara kullanımının yoğunluğunun, sigara içmeye yönelik sosyokültürel özelliklerin karıştırıcı rol oynadığı söylenebilir.

Sigara, sigara-dışı madde ve opioid kullanımı başlangıç yaşı, araştırmamızda hem 3. ayda, hem 12. ayda idame tedaviye devam eden hastalarla DTA grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan, hem de korelasyon analizlerinde idame tedaviye devam etme süresi ile anlamlı ilişki saptanan üç değişken olmuştur. Sigaraya, maddeye ya da opioide başlama yaşının geç olması, idame tedavide daha uzun süre kalma ile ilişkilendirilmiştir. B/N ile yapılmış çalışmalarda sigara başlangıç yaşı sık ele alınmış bir değişken değildir (199) fakat eroin ve madde başlangıç yaşının etkilerine dair değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada izlemin 6. ayında ATD ve DTA gruplarında eroin başlangıç yaşı bakımından fark eğilimi ($p=0.067$) izlenmiş (181), bir diğerinde izlemin 1. yılında fark bulunmamıştır (168). İlk opioid kullanımının daha geç yaşta olmasının takiplerde eroin kullanmamayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (185). Genç erişkin erkeklerle yapılan bir çalışmada opioid ilk kullanım yaşı idame tedavide kalma süresini etkilememiştir (200) fakat bu çalışmada örneklem yaş aralığı ve opioide başlama yaş aralığı dardır. Türkiye’de madde ve eroin kullanımına başlama yaşları bakımından 6. ayda ve 3. ayda idame tedavide kalma yönünden grupların benzer olduğu (11,163); ATD grubunda başlama yaşlarının anlamlı yüksek olduğu ancak idame tedavide kalmayı öngörücü olmadığı (14); madde kullanımına başlangıç yaşındaki azalmanın idame tedavi sırasında depresme riskini artırdığı belirtilmiştir (13). Alanyazındaki farklı sonuçların, örneklemlerdeki sosyodemografik farklılıklara bağlı olduğu düşünülebilir. Çeşitli maddelere başlangıç yaşlarını değerlendiren çalışmalar arasında daha büyük örneklem ve daha geniş bir aralıkta değerlere sahip olanlar, gerçek dünya ile daha uyumlu sonuçlar sunuyor olabilir. 2015 tarihli bir çalışmada (201); daha erken düzenli alkol ve sigara kullanımının daha erken düzenli eroin kullanımını yordadığı, daha erken düzenli eroin kullanımına başlama yaşını en güçlü yordayan etmenin de daha erken eroin ilk kullanım yaşı olduğu, erken-başlangıçlı düzenli eroin kullanımının ise daha şiddetli OPKB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hastaların çoğunda (%79.7) sigara ve alkol gibi yasal maddelerden esrar gibi orta şiddette, ardından eroin gibi ağır şiddette bağımlılık ile ilişkilendirilen maddelere aşama aşama geçildiği öne süren “geçiş hipotezi”nin desteklendiği belirtilmiştir. Araştırmamızda 3. ve 12. aylarda ATD ve DTA grupları arasındaki sigara, madde ve eroin başlama ortalama yaşları arasındaki en az 1 yıllık fark benzer şekilde yorumlanabilir. Sigaraya daha erken yaşta başlamakla idame tedavide daha kısa süre kalmak arasındaki ilişkide ayrıca nikotine erken yaşta maruziyet ve beyinde erken yaşta meydana gelen değişiklikler dolayısıyla

sigaranın doğrudan etkisi olabileceği gibi, bazı diğer ortak etmenler dolayısıyla kişilerin hem sigaraya erken başlamaları, hem de idame tedavisinde daha kısa süre kalmalarıyla sonuçlanacak bir OPKB örüntüsü geliştirmeleri de söz konusu olabilir.

Sigara ve opioid kullanım süresi bakımından araştırmamızda izlemde 3. ve 12. ayda ATD ve DTA grupları benzer bulunmuştur. Sigara-dışı madde kullanım süresi 3. ayda ATD grubunda daha düşük olma eğilimindeyken ($p=0.056$) 12. ayda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Korelasyon analizlerinde sigara ve opioid kullanım süresiyle idame tedaviye devam etme süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamış, ancak genel olarak madde kullanım süresinde uzama idame tedavisinde daha kısa süre kalmakla ilişkili görülmüştür. Alanyazında ATD ve DTA grupları arasında alkol kullanım süresi bakımından 4 aylık izlemde (180), opioid kullanım süresi bakımından 3 aylık (178), 4 aylık (180) ve 12 aylık izlemde (106,196,200), madde kullanımı bakımından izlemin 6. ve 12. ayında (202) anlamlı fark bulmayan çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada kokain kullanım süresindeki artış idame tedavisinden ayrılma riskini artırmıştır (180). Aynı ekibin 6 ay izlem süreli diğer bir çalışmasında her 5 yıllık fazladan düzenli opioid kullanımının idame tedavisinde kalmayı 2 hafta uzattığı belirtilmiştir (203). Düzenli eroin kullanımı daha kısa süre olduğunda idame tedavide kalma oranlarının azaldığı bildirilmiştir (177). Türkiye’deki çalışmalarda izlemin 3. ayında opioid kullanım süresi bakımından grupların benzer bulunduğu (163), madde kullanım süresi bakımından 12. ayda gruplar arasında anlamlı fark bulunmayıp eroin kullanım süresindeki artışın idame tedavisini bırakma riskini artırdığı (13) bildirilmiştir. Madde ve opioid kullanım sürelerinin opioid agonisti idame tedavisine etkileri bakımından alanyazındaki çalışmaların tutarlı bir ortak sonuca varmadıkları görülmektedir. Daha uzun madde kullanım öyküsüyle ilgili olumlu sonuçlar bildiren araştırmacılara göre bu etki “olgunlaşma” ile ilişkili olabilir (203); daha uzun madde kullanmakla kullanıma bağlı zararların belirginleşmesi ve kişilerin geçmiş başarısız bırakma/tedavi girişimlerindeki hatalarını tekrarlamaması güncel tedavi başarısını artırmaktadır ve bu bakımdan madde kullanım geçmişleri daha kısa süreli kişilerden ayrılırlar. Aksini söyleyen bir görüş ise uzun süreli madde kullanımının beyinde bağımlılıkla ilişkili daha fazla nöroplastik ve epigenetik değişiklik yarattığı ve bu kişilerin madde kullanımını bırakmakta daha fazla zorluk çekecekleri şeklinde ortaya konabilir.

Son bir yıl içinde alkol kullanım sıklığı bakımından araştırmamızda izlemin 3. ve 12. ayında ATD ve DTA grupları benzerdir. Son bir yılda sigara- ve alkol-dışı madde kullanım sıklığı ATD grubunda izlemin 3. ayında anlamlı oranda düşükken, 12. ayda iki grup benzerdir. Opioidlerle eşzamanlı alkol ve madde kullanımı ve idame tedavi üzerine etkileri alanyazındaki

Çalışmalarda sıkça ele alınmış etmenlerdir fakat sonuçların büyük ölçüde çelişki barındırdığını peşinen söylemek gerekir. Zararlı kullanım ile bağımlılıkların ayırt edilip edilmediği ya da dışlanıp dışlanmadığı, maddelerin tek tek mi yoksa bir arada mı değerlendirildiği, ilgili maddenin hangi yolla kullanıldığı (204), yasadışı yollardan elde edilen maddenin saflık ve etki dereceleri, tedarik imkanları ve fiyatlandırmalardaki dalgalanmalar gibi ekonomik-lojistik etkiler, madde kullanımlarının beyana dayalı ya da idrar/kan testleriyle değerlendirilmesi pek çok çalışmada önemli karıştırıcı ve yanlılık sebepleridir. Alanyazında görece tutarlı biçimde kokain kullanımının OPKB seyrini ve idame tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (145,157,167,177,185,204-206).

Kullanılan diğer maddeler tek başlık altında değerlendirildiğinde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir çalışmada izlemin 1. yılında DTA grubunda daha fazla diğer madde kullanımı tespit edilmiştir (106). Türkiye'deki bir çalışmada diğer madde kullanımı izlemin 1. yılında ATD grubunda daha fazladır ve 1. yılda idame tedavisinde kalmayı öngördürücüdür (12); diğer bir çalışmada eşzamanlı esrar kullanımına kıyasla, eşzamanlı çoklu madde kullanımı varlığı depresme riskini artırmıştır (13). Başlangıçta tek maddeye kıyasla üç madde kullanıyor olmak sağlık hizmeti sağlayıcı tarafından tedavinin kesilmesi riskini %65 artırmıştır (207). Evren ve ark.'ın (11) alışmalarında izlemin 6. ayında diğer ya da çoklu madde kullanımı bakımından gruplar benzerdir. Maddelere ayrı ayrı bakılmış değişik izlem sürelerine sahip çalışmalarda; başvuru sırasında alkol (7,168,194), kokain (168), esrar (163) ya da yasal olmayan benzodiazepin (168) kullanımının idame tedavide kalmakla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bir çalışmada daha seyrek kullanmaya göre her gün esrar kullanmak izlemin 6. ayında opioid agonisti idame tedavisinde kalma ile ilişkilidir olduğu bulunmuş (208), diğerinde amfetamin kullanımı opioid idame tedavisinden ayrılma riskini 2.39 kat artırmıştır (209). Türkiye merkezli çalışmalardan birinde ise izlemin 1. yılında DTA grubunda alkol kullanımı daha yüksek orandadır, ancak regresyon analizinde alkol kullanımı depresme açısından anlamlı fark oluşturmamıştır (13). 2020 tarihli bir derlemede 5 idame tedavi izlem çalışmasında benzodiazepin kullanımı ile idame tedaviye devam etme arasında olumlu ya da olumsuz ilişki belirtilmemiştir (145). Bazı alışmalar alkol ve sedatif-hipnotik bağımlılığı idame tedavide kalmak ile ilişkilendirir (208,210). Olumlu ilişki bildiren sonuçlar diğer maddelere kıyasla alkol ya da benzodiazepin ile opioid birlikte kullanımının daha sık yan etki ve daha yüksek hayati risk ile ilişkili olmasına bağlı olabilir. Bu durum klinik uygulama ve tedavi imkanları bakımından hastalarla daha yakından ilgilenilmesi, daha sık görüşülmesi, ilaç dozlarının daha yakından ayarlanması gibi olumlu özellikler içeriyor olabilir ve bu durum idame tedavi

sonuçlarına olumlu yansıyor olabilir. Diğer yandan eşzamanlı iki bağımlılığın yükü, sağlık bakımından etkileri ve sosyal ya da mesleki işlevselliğin kötü etkilenmesi idame tedavisine devamlılığı olumsuz etkileyebilecektir. Örneğimizde madde kullanımı sıklığı yoğun bireylerin ilk 3 ayda daha yüksek oranda tedaviden ayrılmış oldukları, izlemin ilerleyen aşamalarda madde kullanım sıklığı seyrek olan kişilerin farklı nedenlerle tedaviden ayrılması ile birlikte 12. ayda farkın kaybolduğu düşünülebilir.

Araştırmamızda madde kullanılmayan en uzun süre, madde kullanımı için tedavi öyküsü, madde için yatarak tedavi öyküsü, madde için yatarak tedavi sayısı bakımından izlemin 3. ayında ve 12. ayında ATD ve DTA grupları benzerdir. Korelasyon analizlerinde madde kullanılmayan süre ile idame tedavisinde kalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışken; madde için yatarak tedavi sayısının fazla olması idame tedavisinde kalma süresinde azalma ile ilişkili saptanmıştır. Tespit edebildiğimiz kadarıyla alanyazında düzenli madde kullanımına başladıktan sonraki zamanda madde kullanılmayan en uzun süre yeterince incelenmemiş bir değişkendir. Bu etmenin değerlendirilmesinde beyana dayalı veriler kullanılması nedeniyle yanlışlıklar bulunmakta ve mevcut sonuçlar çelişkiler barındırmaktadır. Bir çalışmada, çalışma süreci boyunca ardışık birden çok tedavi dönemi incelenmiş ve bir önceki tedavinin daha uzun sürmesiyle sonraki tedavi döneminin başarıyla sonuçlanma oranı arttığı gösterilmiştir (177). Ülkemizde Mutlu ve Bilici (12) geçmişteki en uzun remisyon süresi ile izlemin 1. yılında idame tedavisinde kalmak arasında ilişki saptamamışlardır. Alanyazında madde kullanımı tedavisi öyküsünün ve geçmiş tedavi sayısının, güncel idame tedavisine etkisi net değildir. Çalışmamıza benzer sonuca ulaşılmış, çoklu ayaktan tedavi dönemlerinin incelendiği bir çalışmada birinci tedavi dönemine kıyasla ikinci ve üçüncü dönemlerde izlemin 1. yılında idame tedavisinde kalma oranı daha düşüktür, ancak 4 ya da daha fazla yatış için anlamlı fark yoktur (168). Eastwood ve ark. (177) önceki tedavi öyküsü varlığının idame tedavisinde kalma süresini kısalttığını belirtmişlerdir. Yatarak tedavi sayısının fazla olmasını çalışma hayatına ve idame tedavisine devam ediyor olmakla ilişkili bulan bir çalışma ise sonucumuzun aksini bildirmektedir (184). İki Türkiye merkezli dört çalışmada ayaktan ya da yatarak geçmiş tedavi öyküsü bakımından ATD ve DTA grupları izlemin 2. (196), 6. (202) ve 12. ayında (12,196,202) benzerdir. Evren ve ark. (11) geçmişte tedavi öyküsü ile 6. ayda idame tedavide kalma arasında gruplar arasında anlamlı fark bulmamıştır. İlk tedavi döneminde görülen faydanın fazla olması, kişinin yeni bir tedavi denemekle ilişkili motivasyonuna bağlı olabilir. Tekrarlayan tedavi dönemlerinin artışı, kişide sağaltıma karşı bir güvensizlik ya da yılgınlık meydana getirmesi mümkündür. Birbiri ardına gelen sık depresme ve tedavi dönemlerinden oluşan döngü, altta

yatan bağımlılığın şiddetine, kişilik özelliklerine işaret ediyor olabilir. Bağımlılık şiddeti düşük, madde kullanımının gündelik yaşam alanlarına etkisi belirginleşmemiş, nörobiyolojik değişimleri sınırlı olan kişilerin, az sayıda tedavi girişiminin ardından başarılı sonuçlar elde ediyor olmaları da olasıdır.

Araştırmamızda izlemin 3. ve 12. aylarında ATD grubundaki hastaların DTA grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda AMATEM Servisi'nde 28 günlük yatarak tedaviyi tamamladıkları görülmüştür. Alanyazında idame tedavi için yatarak tedavi süresinin tamamlanmasına ilişkin veriler kısıtlıdır. Yatarak tedavinin olumlu etkilerinden bahseden iki çalışmada; idame tedavinin yatarak ya da ayaktan tedavide başlanmasının ilk kez alınan idame tedavide kalma süresini artırdığı (200), yatarak tedavi alanların ayaktan tedavi alanlara göre izlemin 1. ve 6. ayında daha yüksek oranda idame tedaviye devam ettiği (11) belirtilmiştir. Bu çalışmalarda yatarak tedavi süresinin tamamlanmasına ilişkin bilgiye rastlanmamıştır. Ülkemiz genelindeki klinik uygulamalarda ve araştırmamızda olduğu gibi yataklı klinikte başlatılan idame tedavi verilerinin sunulduğu çalışmalar da alanyazında kısıtlıdır. Veri kısıtlılığı için çeşitli nedenler öne sürülebilir. İdame tedavi sunulma şeklinin ülkeden ülkeye, yasal ve idari kararlara göre değişim göstermesi karşılaştırma çalışmalarını muhtemelen azaltmaktadır. Yakından yan etki takibi, yoksunluğun anlık değerlendirebilmesi ve müdahale, denetimli bir ortam oluşması, düzenli psikososyal girişimler, komorbid sağlık sorunlarının ele alınması yatarak tedavinin önemli avantajlarıyken; günlük hayat ve işten uzaklaşma, tedavi ekibiyle uyumsuzluk riski, yatan hastalarla yatış sırası ya da sonrası olumsuz etkileşim olası dezavantajlar arasındadır. Araştırmamızdaki sonuçlar yatarak tedavinin olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalarla uyumlu gözükmektedir.

Araştırmamızda ATD ve DTA grupları arasında idame buprenorfin dozu izlemin 3. ve 12. ayında benzer saptanmıştır. Korelasyon analizlerinde idame buprenorfin dozu ile idame tedavide kalma arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Alanyazında yüksek buprenorfin dozlarının idame tedavide kalmayla ilişkisi sıklıkla gösterilmiş bir bulgudur (159,167,189,194,195,200,211,212). İran merkezli 3 çalışmada, 1-8 mg doz aralığında daha yüksek buprenorfin dozları 6. ay ve 1. yılda idame tedavisinde kalmayla ilişkilidir (213-215). 2020 tarihli bir derlemede buprenorfin ya da B/N dozu ile idame tedavi devamlılığı arasında korelasyon bulmamışlar ancak çalışmalar arası karşılaştırma zorluklarına değinmişlerdir (216). Türkiye'de Mutlu ve Bilici (12) izlemin 1. yılında ATD ve DTA gruplarını idame buprenorfin dozu bakımından benzer bulmuşlar ancak böyle bir sonuca alanyazında seyrek rastlandığını, sonucun örneklemelerindeki buprenorfin dozu dağılımının dar bir aralıkta olmasıyla ve

örneklem özellikleriyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışma 6. ayda ATD ve DTA gruplarında idame dozlarını benzer bulmuştur (11). Yüksek dozlarda idame tedavinin etkililiği alanyazında yaygın bir bulgu olarak göze çarpmaktadır. 3. ve 12. aylarda gruplar arasındaki ve korelasyon analizlerindeki sonuçlarımız alanyazındaki artan dozun olumlu etkisini gösteren sonuçlarla örtüşmemektedir. Alanyazında farklı sonuç bildiren çalışmaların (165,202) örneklem özellikleri, örneklemdeki idame dozun dağılımı, takip edilen süre, indüksiyon ve stabilizasyon süreçlerinde farklılıklar olduğu düşünülebilir. Yeterli dozdaki buprenorfinin daha etkili olması; opioid kullanımına bağlı nörobiyolojik dengesizliklerin ve yoksunluk tablosunun yatıştırılabilmesi için etkin bir doz gerekmesine, ayrıca yüksek mü opioid reseptör afinitesi sayesinde çapraz-toleransa bağlı olarak dışarıdan alınan opioidlerin etkilerini engellenebilmesine bağlanabileceği öne sürülmüştür (180). İdame buprenorfin dozu bakımından alanyazındaki sonuçlardan ayrılmamızın önemli bir sebebi; Mutlu ve Bilici'nin (12) kendi çalışma sonuçları için belirttiğine benzer şekilde, buprenorfin dozlarının dar bir aralığa dağılmış olması olabilir. Araştırmamızda opioid agonist tedavi öyküsü bakımından izlemin 3. ve 12. ayında ATD ve DTA grupları birbirine benzerdir. Alanyazındaki çalışmalarda agonist tedavi öyküsünün izlemin 6. ayında ATD ve DTA grupları arasında fark yaratmadığı (11), izlemin 1. yılında idame tedavide kalma oranını etkilemediği (168,174) bildirilmiştir. Mutlu ve Bilici (12) agonist yerine koyma tedavi öyküsü varlığının 1. yılda idame tedavide kalmayı öngördürücü etkisini bildirmişlerdir. Agonist tedavi öyküsü ile ilgili belirtilen sonuçların araştırmamızın sonucuyla büyük ölçüde örtüştüğü söylenebilir.

Araştırmamızda damar içi madde kullanım öyküsü bakımından izlemin 3. ayında ve 12. ayında ATD ve DTA grupları benzerdir. Damar içi madde kullanımının etkileri üzerine çalışmalarda çelişkili sonuçların yer aldığı görülmektedir. Geçmiş ya da güncel damar içi madde kullanımının idame tedavide kalınan süreyi kısalttığı (177,200) ya da idame tedavi sırasında eroin kullanım oranını artırdığı (185) bildirilmiştir. Damar içi madde kullanımı bakımından bir çalışma izlemin 12. ayında ATD ve DTA grupları benzer bulunmuştur (196). Benzer şekilde ülkemizdeki çalışmalarda izlemin 1. yılında (12), 6. ayında (11), 3. ayında (7,14) ATD ve DTA grupları arasında damar içi madde kullanımı bakımından benzerdir. Yıldız'ın (13) çalışmasında izlemin 12. ayında DTA grubunda damar içi madde kullanımını fazla belirtilse de, regresyon analizlerinde depresme riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir. Damar içi madde kullanmanın daha ağır bir bağımlılığa ve buna bağlı tedavi uyumunu olumsuz etkileyen etmenlere işaret edebileceği, dolayısıyla idame tedavisinde kalma oranlarında azalmaya yol açacağı düşünülebilir. Diğer taraftan, damar içi madde kullanımına bağlı sağlıkla ilişkili ve

diğer alanlarda sorunlar yaşayan hastaların tedavi olmak yönündeki motivasyon ve eğilimlerinin artması idame tedavisinde kalmayı destekleyici etkiye de bulunabilir.

İzlemin 3. ayında ve 12. ayında idame tedavisinde kalan hastalarla DTA grubu hastalar arasında bulaşıcı hastalıklar için yapılan tarama testleri değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliği ve anti-HCV antikor pozitifliği oranları benzer bulunmuştur. Örneklemimiz içerisinde anti-HIV antikor pozitifliği olan hasta bulunmamaktadır. Alanyazında HCV antikor pozitifliğinin 6. ayda idame tedavisinde kalmakla ilişkili, ancak 12. ayda ilişkisiz olduğunu (157), 12. ayda tedavide kalmakla ilişkili olduğunu (168,196) bildiren çalışmalar vardır. HIV antikor pozitifliğinin 6. ve 12. aylarda idame tedavisinde kalmak ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (157). Alford ve ark.'ın (174) 382 kişi örneklemlili çalışmalarında tedavi başlangıcı sırasındaki testlerde saptanan HCV antikor pozitifliği (n=192) ile 1. yıllık idame tedavisine devamlılık arasında ilişki saptanmamıştır. Sweeney ve ark. (205) çalışmasında HCV pozitifliği idame tedavisinde kalma süresini kısaltmaktadır. Türkiye'de Mutlu ve Bilici (12) izlemin 1. yılında tedavide kalan ve kalmayan gruplar arasında anti-HIV antikor pozitifliği bakımından anlamlı fark bulmamıştır. Yıldız'ın (13) çalışmasında bulaşıcı hastalık varlığı 12. ayda depresme grubunda idame tedavisinde kalan gruba göre anlamlı düzeyde fazla bulunmuş, ancak regresyon analizlerinde depresme riskinde anlamlı artışa yol açmamıştır. HCV pozitifliğinin, enjeksiyonla madde kullanımının ve bağımlılık şiddetinin dolaylı bir göstergesi olması dolayısıyla idame tedavisinden erken ayrılmakla ilişkili olduğuna dair görüşler mevcuttur (205) ancak alanyazında bu konuda ortak bir görüş ya da ağırlık kazanmış bir sonuç bulunmamaktadır.

Araştırmamızda izlemin 3. ayında ve 12. ayında ATD ve DTA grupları intihar girişimi öyküsü bakımından benzerdir. Marcovitz ve ark. (182) intihar girişimi öyküsünün 3. ayda idame tedavisinde kalan grupta anlamlı oranda fazla olduğunu ve idame tedavisinde kalmayı yordadığını bildirmektedir. Evren ve ark. (11) intihar girişimi öyküsünün izlemin 6. ayında hem gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini, hem de tedavide kalmayı öngördüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada kendine zarar verici davranışlar bakımından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yıldız (13) 12. ayda idame tedavisinde kalan ve kalmayan gruplar arasında intihar girişimi öyküsü ve kendine zarar verici davranış öyküsü bakımlarından anlamlı farklılık saptamış, regresyon analizlerinde kendine zarar verici davranış öyküsü olmaması ile tedavide kalma arasında ilişki bildirmiştir. Kuloğlu ve ark. (163) intihar girişimi öyküsü bakımından izlemin 3. ayında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Hakansson ve ark. (217) intihar öyküsü bakımından izlemin 9. ayında idame tedavisinde kalan

ve kalmayan gruplar arasında anlamlı fark bildirmemiştir. Çavuşoğlu (14) izlemin 3. ayında idame tedavisine devam eden gruba göre tedaviden ayrılan/depreşen hasta grubunda kendine zarar verici davranış ve intihar öyküsünün anlamlı derecede fazla görüldüğünü belirtir. Ancak lojistik regresyon analizlerinde bu iki etmenin öngörücü etkisinin saptanmadığı bildirmiştir. İntihar girişimi öyküsü ile idame tedavisinde kalmak arasındaki ilişkiye dair araştırmacılar OPKB'ye yüksek oranda eşlik eden depresyon, anksiyete bozukluğu ve kişilik bozukluğu gibi psikopatolojilerin varlığına ve bu bozukluklarda intihar girişimi oranlarının arttığına dikkat çekmektedirler (218-220). Örneklemimizde aynı zamanda psikiyatrik bozukluklar için tedavi öyküsü bakımından da gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak hastaların BAPİ-K depresyon, anksiyete, heyecan arama davranışı ve dürtüsellik alt ölçek puanları ile ATD süresi arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Geçmişte ya da yakın zamanda intihar girişimi davranışının; idame tedavisi üzerinde etki gösteren bir etken olmak yerine, idame tedavisini etkileyen diğer etmenlere bağlı bir sonuç olması da olasıdır.

Adli öykünün idame tedavisi üzerine etkilerine dair alanyazında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bukten ve ark. (166) tedavi öncesi dönemde yüksek miktarda suç öyküsü olmasını, ayrıca idame tedavisi sırasındaki madde ilişkili suç varlığını idame tedavisinden ayrılmakla ilişkili bulmuşlardır. Landreat ve ark.'nın (221) çalışmasına göre kişinin bir sonraki randevusuna vaktinde gelmeme ihtimali, geçmişinde adli öykü bulunması halinde 1.8 kat artmaktadır. Eastwood ve ark.'ın (177) çalışmasına göre hastanın tedaviye kendi isteğiyle başvurmayıp adli süreçlerle tedaviye yönlendirilmesi idame tedavisinde kalınan süreyi kısaltmaktadır. Damian ve ark. (155) adli öykünün 3. ayda, Drago (196) 2. ve 12. aylarda idame tedavisinde kalma üzerine etkisi bulunmadığını bildirmişlerdir. Mutlu ve Bilici (12) madde ilişkili yasal sorun öyküsü bakımından izlemin 1. yılında idame tedavisinde kalan ve kalmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptamışlardır, ayrıca madde ilişkili suç varlığı 1. yılda idame tedavisinde kalma açısından istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etmenler arasındadır. Evren ve ark. (11) denetimli serbestlik altında olmanın 6. ayda idame tedavisinde kalma bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ve tedavide kalma oranını istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada madde ile ilişkili olan ya da olmayan suçlara bağlı cezaevi öyküsü bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yıldız (13) 12. ayda gruplar arasında adli öykü bakımından anlamlı farklılık bildirmiş, adli öykü bulunması halinde depreşme riskinin 2 kat arttığını belirtmiştir. Türkiye'deki diğer bir çalışmada (7) 3. ayda idame tedavisinde kalmak ile yasal sorunlar yaşama arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda izlemin 3. ayında suç öyküsü

bakımından ATD ve DTA gruplarındaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 12. ayda iki grup arasında suç öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Gruplar arasında izlemin 3. ve 12. ayında madde kullanımıyla ilişkili suç öyküsü ve cezaevi öyküsü bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Araştırmamızda adli öykü ve cezaevi öyküsünün dikotom değerlendirilmesi, adli dosya sayısı ve cezaevi sürelerinin değerlendirilmemiş olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Montalvo ve ark.'nın (176) çalışmasında 1. ve 2. yılda idame tedavide kalmak ile ailede MKB ya da psikiyatrik bozukluk öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır. Dayal ve ark. (200) birinci derece yakınlarında MKB öyküsü varlığının idame tedavide kalma oranını 2.4 kat azalttığını bildirmiştir. Landreat ve ark.'ın (221) çalışmasına göre akrabalarda ve/veya arkadaş çevresinde bağımlılık davranışları mevcut olması, olmamaya göre bir sonraki klinik görüşmeye vaktinde gelememe riskini 3.08 kat artırmaktadır. Mutlu ve Bilici (12) izlemin 1. yılında idame tedavisinde kalan gruba kıyasla, idame tedavisinde kalmamış grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ailede MKB öyküsü bulunduğunu ve ailede MKB öyküsünün 1. yılda idame tedavisinde kalmayı öngördürücü olduğunu belirtmiştir. Evren ve ark. (11) 1. derece yakınlar arasında madde kötüye kullanımı olması bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğunu bildirmiştir. Yıldız (13) ailede alkol-madde kullanım bozukluğu olması bakımından 12. ayda idame tedavisinde kalan ve kalmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığını, ailede alkol-madde kullanım bozukluğu varlığının depresme riskini 2.3 kat artırdığını bildirmiştir. Çavuşoğlu (14) birinci derece akrabalarda madde kullanım öyküsü bakımından gruplar arası anlamlı farklılık saptamadıklarını belirtmektedir. Çalışmamızda ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü ile ilişkili verilerin sadece hastaların beyanına dayalı olması ve başka bir değerlendirme yapılamamış olması sonuçları etkilemiş olabilir.

TEDAVİ UYUMUNA GÖRE BAĞIMLILIK PROFİLİ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmamızda BAPİ madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üzerine etkiler, şiddetli istek, motivasyon alt ölçekleri ve bağımlılık şiddeti toplam puanı bakımından izlemin 3. ayında ve 12. ayında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Korelasyon analizlerinde bu alt ölçeklerin puanlarında azalma ile idame tedavisinde kalma arasında ilişki saptanmamıştır. Türkiye’de yapılmış çalışmada, 2018’de Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne ayaktan başvuran hastalardan dahil edilme ve dışlama ölçütleri uygulandıktan sonra çalışmaya alınan 167 hastanın verileri incelenmiş, en az 3 aydır

yatışma halinde bulunanlar ile bulunmayanlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada BAPİ alt ölçeklerinden madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üzerine etki, şiddetli istek, bağımlılık şiddeti toplam puanlarının depresme grubunda anlamlı daha yüksek olduğu belirtilmiş; motivasyon alt ölçek puanı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (14). Araştırmamızda bu alt ölçeklere ait farklı sonuçlar, Çavuşoğlu'nun çalışmasında değerlendirmenin tedavi başlangıcında değil izlem sırasında yapılmış olmasına bağlı olabilir. B/N tedavisi ile BAPİ alt ölçek puanlarında azalma izlem süresince görülebilecek bir sonuç olup en az 3 ay idame tedavisinde kalmak gruplar arasında puan farklılıklarını belirginleştirmiş olabilir. Diğer ölçeklerle yapılmış çalışmalara bakıldığında; Apelt ve ark.'ın (106) çalışmasında tedavi başlangıcında ve izlemin 12. ayında Görsel Analog Ölçeği ile ölçülmüş opioid aşerme örneklemdaki tüm hastalarda idame tedavisinde kalan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. 10'lu Likert ölçeği kullanılan bir çalışmada opioid aşerme puanları 6. ayda idame tedavisinde kalmakla ilişkisizdir (222). Görsel Analog Ölçeği ile aşerme şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmada aşerme şiddeti ile 3. ayda idame tedavisinde kalma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (7). Madde Aşerme Ölçeği ile aşermeyi değerlendiren diğer bir çalışmada, ölçek puanları izlemin 6. ayında idame tedavisinde kalan ve kalmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş, özellikle aşerme şiddetinin 6. ayda tedavide kalmayı yordadığı bildirilmiştir (11). Aşerme şiddeti hakkında çelişkili bulgular alanyazında mevcuttur. Çalışmalar arası farkların ve araştırmamızda gruplar arası fark görülmemiş olmasının nedeni aşermenin buprenorfin dozu gibi tedavi değişkenlerinden etkilenmesi olabilir. Evren ve ark. (11) 6. ayda tedavide kalan ve kalmayan gruplar arasında, başlangıç Değişime Hazır Olma ve Tedavi İsteği Ölçeği puanları arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Bu sonuç motivasyon alt ölçeği puanı bakımından gruplar arasında fark bulunmaması sonucumuzla uyumludur. Ülkemizde Bağımlılık Şiddetini Belirleme Ölçeği kullanılan bir çalışmada ölçek puanları ile 3. ayda idame tedavisinde kalma arasında anlamlı ilişki saptanmamış (7), Madde Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi ve Madde Kötüye Kullanımı Tarama Testi kullanılan diğer bir çalışmada ölçek puanlarıyla izlemin 6. ayında idame tedavisinde kalan ve kalmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilmemiştir (11). Bu sonuçlar, araştırmamızda bağımlılık şiddeti puanlarının gruplar arasında fark göstermemesi ile uyumlu izlenmiştir.

Ruhsal sorun ve kişilik özellikleri doğrudan bağımlılıkla ilişkili olmasalar da bağımlılığın başlamasında ve sürmesinde etken olabilmeleri dolayısıyla; madde kullanım özelliklerinin incelenmesi için tasarlanmış BAPİ'ye ek olarak depresyon, anksiyete, öfke kontrol zorluğu, güvenli davranış eksikliği, dürtüsellik ve heyecan arama davranışını araştırmak üzere Ögel ve

ark. (151) tarafından oluşturulmuş BAPİ-K formu araştırmamızda kullanılmıştır. ATD ve DTA grupları arasında izlemin hem 3. hem 12. ayında heyecan arama davranışı alt ölçek puanlarında, izlemin 12. ayında anksiyete ve öfke kontrol yetersizliği alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. İzlemin 3. ve 12. ayında altı alt ölçekle ilgili gruplar arası başka anlamlı farklılık izlenmemiştir. İdame tedavisinde kalma ile anksiyete, öfke kontrol yetersizliği ve heyecan arama davranışı alt ölçek puanları arasında düşük güçte ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Korelasyon analizi sonuçlarımız, ruhsal ve kişilikle ilişkili bu özelliklerin depresme ya da tedaviden ayrılma ile etmenler olabileceği görüşünü desteklemektedir ve yüksek öfke (223) ve anksiyete (224) düzeylerinin depresmede etkili olduğunu gösteren yayınlarla uyumludur. Benzer şekilde, Çavuşoğlu'nun (14) çalışmasında BAPİ-K alt ölçeklerinden öfke kontrol zorluğu, heyecan arama davranışı, depresyon ve anksiyete puanları depresme grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır; güvenli davranış eksikliği alt ölçeği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış; dürtüsellik alt ölçeği verilerinden bahsedilmemiştir. Çalışmada daha fazla alt ölçek için gruplar arasındaki anlamlı fark saptanmasının, BAPİ-K puanlarının izlem sırasında bakılmış olmasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir. Tez çalışmasında Şipka, örneklemindeki OPKB tanılı hastaları Hamilton anksiyete ve depresyon ölçekleri ile değerlendirmiş ve pek çok hastanın klinik olarak tanı alacak düzeyde olmayan depresif ve anksiyete belirtisinden yakınlığını saptamış; idame tedavi izleminin 1. ve 2. ayında bu iki ölçek puanlarında azalma olduğu bildirilmiştir (225). Geçerlilik güvenilirlik çalışmasında (151) farklı ölçeklerle yapılan değerlendirmelerde BAPİ-K alt ölçek puanlarının iyi düzeyde korelasyon göstermiş olması, alanyazında başka ölçeklerle yapılan çalışmaları incelememize olanak sağlamaktadır. Beck Depresyon Envanteri puanı ile depresif belirtilerin ölçüldüğü bir çalışmada ölçek puanı ile idame tedavisinde kalma oranı arasında anlamlı düzeyde ilişki görülmemiştir (180). Hastaların %57'si B/N idame tedavisinde olduğu ve en az 5 yıl takip edildikleri 2018 tarihli bir çalışmada; Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nde daha düşük puan almanın ayıklıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (185). Araştırmamız bu sonuçlarla uyumlu görünmektedir.

ARAŞTIRMAMIZIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE ALANYAZINA KATKI

Araştırmamızda AMATEM Servisimizde yatarak tedavi sırasında B/N tedavi başlanıp idame tedavisi planlanarak taburcu edilen OPKB tanılı 206 hastanın verileri incelenmiş ve idame tedavisine devam etmekle ilişkili sosyodemografik ve klinik özellikler ortaya konmuştur. Alanyazında OPKB'de B/N idame tedavisini inceleyen pek çok çalışma mevcut olmakla

birlikte ülkemizde çalışma sayısı sınırlıdır. 2013'ten bu yana hizmet sunmakta olan AMATEM Servisimiz'de tedavi görmüş OPKB tanılı bireylerin büyük çoğunluğunu kapsayan örneklemimiz, alanyazına bölgesel ve ülke çapında bir veri birikimi sunması bakımından önemlidir. Dünya genelinde B/N tedavisinin yatarak tedavi sırasında başlanmasını ele alan çalışma sayısı ayaktan tedaviye oranla kısıtlı olup bu alanda da alanyazına katkıda bulunulduğu düşünülmektedir.

ARAŞTIRMAMIZIN KISITLILIKLARI

Araştırmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Temel kısıtlılıklardan bir tanesi araştırmamızın geriye-dönük tasarımı olup AMATEM servisimizde ve polikliniğimizde günlük koşullarda uygulananlar haricinde ek ölçek kullanımı olamamış ya da ek veri toplanamamıştır. Bir diğer kısıtlılık 206 hastanın toplamda 283 yatışının olmasına karşın hastaların mükerrer yatışların dahil edilmemesi ve son yatışlarına dair verilerin kullanılmasına bağlı sonuçların seçim yanlılığı barındırma olasılığıdır. BAPİ-K ile değerlendirmenin 54 hastada (örneklemin %26'sında) eksik olması, sonuçların örneklemin tümüne genellenmesini önleyici etkiye sahiptir. AMATEM servisimizde yatarak tedavi gören kadın hasta sayısındaki düşük oran diğer bir kısıtlılıktır. Hastaların tedavi öncesi ve idame tedavisi sırasında çevresel koşulların ve aldıkları psikososyal desteklerin incelenmemiş olması sonuçları etkilemiş olabilir. Geniş bir zaman aralığında takip edilen hastaların incelenmiş olması nedeniyle hastaları gören klinisyenlerin rotasyonlar şeklinde değişmesine bağlı psikososyal ve teknik yaklaşım farklılıkları bulunuyor olabilir. Örneklemin yatarak tedavi sırasında B/N tedavisi başlanıp idame tedavisiyle taburcu edilen hastalardan oluşması daha homojen bir örneklem oluşması bakımından faydalıdır, ancak seçim yanlılıkları nedeniyle örneklemimiz tüm yatarak tedavi gören ya da ayaktan tedavi alan OPKB hastalarını da kapsayan daha geniş grupları temsil edemeyebilir. Beyana dayalı verilerin varlığı, hatırlama ya da bildirme yanlılığı nedeniyle diğer bir kısıtlılıktır. Depreştiği saptanan hastalardan farklı olarak, tedaviden ayrılan hastaların akıbetindeki belirsizlik diğer bir kısıtlılık etmenidir, bu hastaların ayıklığı sürdürme olasılıkları mevcuttur.

Alanyazında buprenorfin idame tedavisi ile ilişkili yayınlar ağırlıklı olarak geriye-dönük ya da örneklem boyutu sınırlı randomize kontrollü çalışmalardır. Araştırmamızın tartışma bölümünde, metadon içeren ya da diğer yönleriyle OPKB ile ilgilenenler mümkün olduğunca dahil edilmeyerek olabildiğince buprenorfin odaklı bilgiler sunan çalışmalar bir araya getirilmeye çalışılmıştır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğunda zamansal ya da dahil etme-

dışlama ölçütlerine bağlı seçim yanlılığı, beyana dayalı bilgilere ait hatırlama ve bildirme yanlılığı, madde kullanımlarına dair ölçüm ve takip değerlendirmelerinde farklılıklar ve tedavi sonuçlarının yorumlanmasına ilişkin değişik yaklaşımlar bildirilmektedir. Çalışmalar arası karşılaştırma yapmanın güç olmasına rağmen ortaya çıkan bilgi birikimi dikkat çekicidir. Ancak sonuçlara temkinli yaklaşılması, sonuçların klinik uygulamaya dahil edilmesinden ve bireysel tedavilere uyarlanmasından önce nedensel ilişkileri ortaya koyacak kapsamlı ileriye dönük kohort araştırmalarının ve diğer gerekli çalışmaların ortaya çıkması beklenmesi yerinde olacaktır.



SONUÇLAR

Araştırmamızda AMATEM Servisimizde yatarak tedavi gören, yatarak tedavide B/N tedavisi başlanan ve taburculuk sonrası B/N idame tedavisi ile ayaktan izleme alınan OPKB tanılı hastaların tedavi ve izlem verileri incelenmiş; izlemin 3. ve 12. aylarında idame tedavisinde kalan ve tedaviden ayrılan/depreşen gruplar karşılaştırılarak idame tedavisinde kalmakla ilişkili sosyodemografik ve klinik değişkenler değerlendirilmiştir. Araştırmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. İzlem süresi ilerledikçe idame tedavisinde kalma oranı azalmaktaydı. İzlemin 3. ayında örneklemin %55.3'ü, 6. ayında %40.8'i, 9. ayında %32.0'ı ve 12. ayında %25.2'si idame tedavisine devam etmekteydi.
2. İzlemin 3. ve 12. ayında idame tedavisinde kalanlar yaşça daha büyüktü. İzlemin 3. ayında tedaviden ayrılan/depreşen hastalarla idame tedavisinde kalanların eğitim süreleri birbirine benzerken, 12. ayda idame tedavide kalanların eğitim süresi daha uzundu. Diğer sosyodemografik değişkenler bakımından 3. ve 12 ayda gruplar arasında fark saptanmadı.
3. Sigara kullanımına başlangıç yaşı, madde kullanımına başlangıç yaşı, opioid kullanımına başlangıç yaşı izlemde hem 3. ayda hem 12. ayda, idame tedavisinde kalan grupta daha geçti.
4. İzlemin 3. ve 12. ayında son bir yıl içinde sigara kullanımı, hayat boyu sigara kullanım süresi ve miktarı, toplam madde kullanımı süresi, madde kullanmadığı en uzun süre, ayaktan AMATEM tedavi öyküsü, yatarak tedavi öyküsü ve yatarak tedavi sayısı, toplam opioid kullanım süresi, opioid kullanımı için agonist tedavi öyküsü, damar içi madde kullanım öyküsü, son bir yıl içinde alkol kullanım sıklığı ve idame buprenorfin dozu bakımından gruplar arasında fark bulunmadı.

5. Son bir yıl içinde çoklu madde kullanımı 3. ayda idame tedavisine devam edenlerde daha seyrek, 12. ayda gruplar arasında fark saptanmadı.

6. İzlemin hem 3. ayında hem 12 ayında idame tedavisine devam eden grupta 28 günlük tedaviyi tamamlama oranı daha yüksekti.

7. İzlemin 3. ayında gruplar arasında suç öyküsü oranı benzerken, 12. ayında idame tedavisine devam edenlerde suç öyküsü oranı daha düşüktü.

8. Psikiyatrik tedavi öyküsü, intihar girişimi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, HBV ve HCV taramaları, madde kullanımıyla ilgili suç öyküsü, cezaevi öyküsü, 3. derece yakınlarla kadar ailede alkol kullanım bozukluğu, ailede madde kullanım bozukluğu ya da ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü bakımından hem 3. ayda, hem 12. ayda gruplar benzerdi.

9. BAPİ ve BAPİ-K alt ölçek puanları bakımından izlemin 3. ayında BAPİ-K heyecan arama davranışı puanları idame tedaviyi sürdüren grupta daha düşüktü. Diğer alt ölçek puanları 3. ayda gruplar arasında benzerdi. BAPİ-K anksiyete, öfke kontrol yetersizliği ve heyecan arama davranışı alt ölçek puanları izlemin 12. ayında idame tedavisine devam eden grupta daha düşüktü. Diğer alt ölçek puanları 12. ayda gruplar arasında benzerdi.

10. Korelasyon analizlerinde yaşın, eğitim süresinin, sigara kullanmaya başlama yaşının, madde kullanım başlangıç yaşının ve opioid kullanım başlangıç yaşının artmasının idame tedavisine devam edilen sürede uzama ile ilişkili olduğu bulundu.

11. Yatarak tedavi sayısının ve toplam madde kullanım süresinin artması idame tedavisine devam edilen sürenin kısalmasıyla ilişkiliydi.

12. Sigara kullanım süresinin, madde kullanılmayan en uzun sürenin, toplam opioid kullanım süresinin ve idame buprenorfin dozunun artmasıyla idame tedavisine devam edilen süre arasında ilişki saptanmadı.

13. BAPİ-K anksiyete, öfke kontrol yetersizliği ve heyecan arama davranışı alt ölçek puanlarında artma idame tedavisinde kalma süresinde azalmayla ilişkiliydi.

14. BAPİ madde kullanım özellikleri, tanı, yaşam üzerine etkiler, şiddetli istek, motivasyon, bağımlılık şiddeti, depresyon, güvenli davranış eksikliği ve dürtüsellik alt ölçek puanlarıyla idame tedavisinde kalmak arasında korelasyon saptanmadı.

ÖZET

Opioid agonisti ilaçlarla idame tedavisi opioid kullanım bozukluğu tanılı hastalarda olumlu etkiler sağlamaktadır ancak tedaviden ayrılma oranları yüksektir. Birtakım bireysel özelliklerin tedavi programında uzun süre kalmayı belirleyebildiği gözlemlenmektedir.

Araştırmamızda opioid kullanım bozukluğu tanısıyla yatarak tedavinin ardından buprenorfin-nalokson idame tedavisi ile ayaktan izlenen 206 hastanın bir yıllık izlem sonuçları geriye-dönük incelendi. İzlemin 3. ve 12. ayında tedaviyi sürdüren ve tedaviden ayrılan/depreşen hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, Bağımlılık Profili İndeksi - Klinik Formu (BAPİ-K) puanları değerlendirildi.

İzlemin 3. ve 12. ayında örneklemin sırasıyla %55.3'ü ve %25.2'si tedavi altındaydı. Erken düzelme grubunda önceki yıl çoklu madde kullanımı oranı daha düşüktü. Tam düzelme grubunda eğitim süresi daha uzun, suç öyküsü daha az, BAPİ-K anksiyete ve öfke kontrol yetersizliği alt ölçek puanları daha düşüktü. İzlemin 3. ve 12. aylarında düzelme gruplarında yaş daha yüksek, sigara, madde ve eroin kullanım başlangıç yaşı daha geç, 28 günlük tedavi programını tamamlama oranı daha yüksek ve BAPİ-K heyecan arama davranışı alt ölçek puanları daha düşüktü. İdame tedavisinde kalma süresiyle yaş, eğitim süresi, sigara, madde ve opioid kullanımı başlangıç yaşları arasında pozitif; madde kullanım süresi, yatarak tedavi sayısı arasında negatif korelasyon bulundu. Yüksek BAPİ-K anksiyete, öfke kontrol yetersizliği ve heyecan arama davranışı alt ölçek puanları azalmış idame tedavi süresiyle ilişkiliydi.

Gruplar arasında farklılık izlenen ve idame tedavi süresiyle ilişkisi gösterilen etmenler alanyazınla büyük ölçüde uyumlu olup alanyazına ülke ve bölge temelinde veri sunmuştur.

Sonuçlarımızın nedensel ilişkileri ortaya koyacak kapsamlı ileriye dönük araştırmaları teşvik edeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Opioid Kullanım Bozukluğu, Buprenorfin/Nalokson, Opioid İdame Tedavisi, Tedaviden Ayrılma, Geriye-Dönük Çalışma



EVALUATION OF FOLLOW-UP RESULTS IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE ON BUPRENORPHINE/NALOXONE MAINTENANCE TREATMENT

SUMMARY

Maintenance treatment with opioid agonists provides valuable results in patients with opioid use disorder, however the rate of relapse remains high. Certain patient variables have been observed to affect treatment retention.

The research comprised patients hospitalized with opioid use disorder who then received buprenorphine-naloxone maintenance treatment as outpatients. One-year follow-up results of 206 patients were evaluated retrospectively. Sociodemographic and clinical parameters, Addiction Profile Index (API) scores of retained and withdrawn/relapsed patients were analyzed at 3rd and 12th months of follow-up.

At third and 12th months, retention rates were 55.3% and 25.2%, respectively. In early remission group, the rate of multiple substance use in the previous year was lower. Sustained remission group had higher level of education, lower rate of criminal history and lower API anxiety and anger management problems subscale scores. In both remission groups; age and age at cigarette, drug, and heroin use onset were older, the rate of completing 28-day inpatient treatment was higher and API sensation seeking behaviour subscale scores were lower. The duration of retention correlated positively with age, age at onset of smoking, substance and opioid use; and negatively with the duration of substance use, the number of inpatient

treatments and API anxiety, anger management problems and sensation seeking behavior subscale scores.

Factors differing between remitted and withdrawn/relapsed patients and those shown to be correlated with duration of maintenance therapy are largely compatible with the literature. Our results contributes to the literature on the regional and country-level data. These results may encourage comprehensive prospective research that will reveal causal relationships.

Key Words: Opioid Use Disorder, Buprenorphine/Naloxone, Opioid Maintenance Treatment, Treatment Discontinuation, Retrospective Study



KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010:104-42.
3. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2021. New York: United Nations Publication; 2021.
4. National Academies of Sciences Engineering, and Medicine. Medications for opioid use disorder save lives. Leshner AI, Manchur M (Eds.). Washington, DC: The National Academies Press; 2019:174.
5. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1):3.
6. Tellioglu T. Buprenorphine: A new alternative in the treatment of opioid addiction. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bull Clin Psychopharmacol 2010;20(3):261-65.
7. Guliyev C, Yargic I. Predictive factors for treatment success in the early period of buprenorphine/naloxone maintenance treatment for opiate addiction. Addicta: Turkish J Addictions 2015;4(1):5-27.
8. Evans EA, Yoo C, Huang D, Saxon AJ, Hser Y-I. Effects of access barriers and medication acceptability on buprenorphine-naloxone treatment utilization over 2 years: Results from a multisite randomized trial of adults with opioid use disorder. J Subst Abuse Treat 2019;106:19-28.
9. Van Dorp E, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: The risks and benefits. Expert Opin Drug Saf 2007;6(2):125-32.
10. Evren C, Can Y, Mutlu E, Karabulut V, Ciftci-Demirci A, Umut G, et al. Suboxone (buprenorfin:nalokson) uygulama kılavuzu. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM Kliniği: İstanbul; 2012:3-34.
11. Evren C, Karabulut V, Can Y, Bozkurt M, Umut G, Evren B. Predictors of outcome during a 6-month follow-up among heroin dependent patients receiving

- buprenorphine/naloxone maintenance treatment. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bull Clin Psychopharmacol 2014;24(4):311-22.
12. Mutlu E, Bilici R. Outcomes of buprenorphine-naloxone maintenance therapy: One-year follow up study from Turkey. Heroin Addiction and Related Clinical Problems 2015;17:79-90.
 13. Yıldız MÇ. Opiyat Kullanım Bozukluğu Tanısıyla Naltrekson İmplant veya Buprenorfin/ Nalokson Tedavisi Alan Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması ve Nüksü Öngördürücü Faktörler: Retrospektif Bir Değerlendirme (tez). Konya: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2021.
 14. Çavuşoğlu EC. Opioid Kullanım Bozukluğu Olanlarda Relapsın; Sosyodemografik Bilgiler, Sosyal Ve Klinik Özellikler ile İlişkisi ve Öngörücüleri (tez). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
 15. National Cancer Institute. 2022. NCI Dictionary of Cancer Terms. [online] Available at: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/psychoactive-substance>> [Accessed 22 September 2022].
 16. Tütün, Tütün Mamulleri ve Alkol Piyasasının Düzenlenmesine Dair Kanun. (2002, 9 Ocak). Resmi Gazete (Sayı: 24635). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2002/01/20020109.htm>
 17. Beekes RSP, van Beek L. Etymological dictionary of Greek. Leiden: Brill; 2010.
 18. Drug Enforcement Administration, Intelligence Division, Strategic Intelligence Section. Opium poppy cultivation and heroin processing in Southeast Asia. Washington, DC; 1993.
 19. Inglis L. Milk of paradise: A history of opium. Pan Macmillan Australia; 2018:1-464.
 20. Kaye AM, Kaye AD, Lofton EC. Basic concepts in opioid prescribing and current concepts of opioid-mediated effects on driving. Ochsner Journal 2013;13(4):525-32.
 21. Hemmings H, Egan TD. Pharmacology and physiology for anesthesia: Foundations and clinical application. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:1-690.
 22. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: An update. Br J Pain 2012;6(1):11-16.
 23. Milhorn HT. Chemical dependence: Diagnosis, treatment, and prevention. New York: Springer, 1990:1-381.
 24. Sudakin D. Naltrexone: Not just for opioids anymore. J Med Toxicol 2016;12(1):71-5.
 25. Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (Eds.). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017:481-526.
 26. Machelska H, Stein C. Immune-derived opioids: Production and function in inflammatory pain. In: Ader R (Ed.). Psychoneuroimmunology. 4th ed. Burlington: Academic Press; 2007:159-69.
 27. Zadina JE, Martin-Schild S, Gerall AA, Kastin AJ, Hackler L, Ge L-J, et al. Endomorphins: Novel endogenous μ -opiate receptor agonists in regions of high μ -opiate receptor density. Ann N Y Acad Sci 1999;897(1):136-44.
 28. Benarroch EE. Endogenous opioid systems. Neurology 2012;79(8):807.

29. Carroll RG. Endocrine system. In: Carroll RG (Ed.). Elsevier's Integrated Physiology. Philadelphia: Mosby; 2007:157-76.
30. Al-Hasani R, Bruchas Michael R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011;115(6):1363-81.
31. Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The mechanisms involved in morphine addiction: An overview. *Int J Mol Sci* 2019;20(17) :1-23.
32. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci* 2002;22(9):3321-5.
33. Kreek MJ. Molecular and cellular neurobiology and pathophysiology of opiate addiction. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (Eds.). *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:1491-506.
34. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, Katki AG, Parker RJ, Colatsky T, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59(3):385-90.
35. Hanks GW. The clinical usefulness of agonist-antagonistic opioid analgesics in chronic pain. *Drug Alcohol Depend* 1987;20(4):339-46.
36. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: Link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol* 2018;175(3):532-43.
37. Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010;14(8):814-21.
38. Bartlett SE, Cramond T, Smith MT. The excitatory effects of morphine-3-glucuronide are attenuated by LY274614, a competitive NMDA receptor antagonist, and by midazolam, an agonist at the benzodiazepine site on the GABAA receptor complex. *Life Sciences* 1994;54(10):687-94.
39. Kilpatrick GJ, Smith TW. Morphine-6-glucuronide: Actions and mechanisms. *Med Res Rev* 2005;25(5):521-44.
40. Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin SU, Houde RW. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med* 1984;310(19):1213-7.
41. Sawynok J. The therapeutic use of heroin: A review of the pharmacological literature. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64(1):1-6.
42. Inturrisi CE, Schultz M, Shin S, Umans JG, Angel L, Simon EJ. Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci* 1983;33 Suppl 1:773-6.
43. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):105-20.
44. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioid agonists & antagonists. In: Katzung BG (Ed.). *Basic & Clinical Pharmacology*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017:531-51.
45. Jaffe JH, Strain EC. Opiyalara bağlı bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI (Editörler). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Türkçe)'de*. Ankara: Öncü Basımevi; 2007:1265-90.

46. Takahama K, Shirasaki T. Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: Codeine-sensitive and -resistant coughs. *Cough* 2007;3(1):8.
47. Morris MS, Domino EF, Domino SE. Opioid modulation of oxytocin release. *J Clin Pharmacol* 2010;50(10):1112-17.
48. Rollins MD, Feiner JR, Lee JM, Shah S, Larson M. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry. *Anesthesiology* 2014;121(5):1037-44.
49. World Health Organization [internet]. Community management of opioid overdose. World Health Organization; 2014. (cited 24 September 2022). Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en/.
50. Wesson DR, Ling W. The clinical opiate withdrawal scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. 2003;35(2):253-59.
51. Fischer B, Oviedo-Joekes E, Blanken P, Haasen C, Rehm J, Schechter MT, et al. Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: A brief update on science and politics. *J Urban Health*. 2007;84(4):552-62.
52. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [internet]. Kırmızı reçeteye tabi ilaçlar listesi. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu; 2021. (24 Eylül 2022 tarihinde erişildi). Erişim adresi: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/contentFile/K%C4%B1rm%C4%B1z%C4%B1%20Re%C3%A7eteye%20Tabi%20%C4%B0la%C3%A7lar%2005072019_ebc7e92-6661-4983-870a-fe8983a9c2b7.pdf
53. Özden SY. Uyuşturucu madde bağımlılığı. 1. baskı. İstanbul: Nobel Akademik Yayıncılık; 2019:1-412.
54. Ögel K. Sigara, alkol ve madde kullanım bozuklukları: Tanı, tedavi ve önleme. 1. baskı. İstanbul: Yeniden Yayınları; 2010:1-10.
55. World Health Organization. Disorders due to substance use or addictive behaviours. In: *The ICD-11 Classification of mental and behavioural disorders*. Geneva: World Health Organization; 2018:67-8.
56. Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10-F19). 2019. In: *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th ed. [Internet]. World Health Organization. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F10-F19>.
57. Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J, et al. Nonmedical prescription opioid use and dsm-5 nonmedical prescription opioid use disorder in the united states. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(6):772-80.
58. Martins SS, Sarvet A, Santaella-Tenorio J, Saha T, Grant BF, Hasin DS. Changes in us lifetime heroin use and heroin use disorder: Prevalence from the 2001-2002 to 2012-2013 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JAMA psychiatry*. 2017;74(5):445-55.
59. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators: Results from the 2019 national survey on drug use and health. Rockville: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2021. Available from <https://www.samhsa.gov/data/>.
60. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2021.

61. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2020.
62. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2019.
63. Bechara A, Berridge KC, Bickel WK, Morón JA, Williams SB, Stein JS. A neurobehavioral approach to addiction: Implications for the opioid epidemic and the psychology of addiction. *Psychol Sci Public Interest* 2019;20(2):96-127.
64. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron* 2015;86(3):646-64.
65. George O, Le Moal M, Koob GF. Allostasis and addiction: Role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol Behav* 2012;106(1):58-64.
66. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278(5335):52-8.
67. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction [review]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363(1507):3125-35.
68. Berridge KC. From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 2012;35(7):1124-43.
69. Leyton M, Vezina P. Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: A neurodevelopmental model. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(6):268-76.
70. Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 2004;47 Suppl 1:33-46.
71. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(11):652-69.
72. Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: A systematic review. *Neuron* 2018;98(5):886-903.
73. Schmidt A, Borgwardt S, Gerber H, Wiesbeck G, Schmid O, Riecher-Rössler A, et al. Acute effects of heroin on negative emotional processing: Relation of amygdala activity and stress-related responses. *Biol Psychiatry*. 2014;76(4):289-96.
74. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 2009;13(8):334-40.
75. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(9):691-702.
76. He Q, Huang X, Turel O, Schulte M, Huang D, Thames A, et al. Presumed structural and functional neural recovery after long-term abstinence from cocaine in male military veterans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;84(Pt A):18-29.
77. Sharma B, Bruner A, Barnett G, Fishman M. Opioid use disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016;25(3):473-87.
78. Fehrman E, Egan V, Gorban AN, Levesley J, Mirkes EM, Muhammad AK. Personality traits and drug consumption: A story told by data. Switzerland: Springer; 2019:1-130.
79. Belcher AM, Volkow ND, Moeller FG, Ferré S. Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends Cogn Sci* 2014;18(4):211-7.

80. Kahyaoğlu G. Bağımlılık ve Aile. In: Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R (Eds.). Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme. İstanbul: Yeşilay Yayınları; 2019:85-92.
81. Tekin K. Bağımlılığa Etki Eden Sosyal Faktörler. In: Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R (Eds.). Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme. İstanbul: Yeşilay Yayınları; 2019:47-57.
82. Parker HJ, Parker H, Aldridge J, Measham F. Illegal leisure: The normalization of adolescent recreational drug use. London: Routledge; 1998:1-177.
83. Salmon R, Salmon S. The causes of heroin addiction—a review of the literature. Part I. *Int J Addict* 1977;12(5):679-96.
84. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(11):967-72.
85. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6(7):521-32.
86. Gelernter J, Panhuysen C, Wilcox M, Hesselbrock V, Rounsaville B, Poling J, et al. Genomewide linkage scan for opioid dependence and related traits. *Am J Hum Genet* 2006;78(5):759-69.
87. Lachman HM, Fann CS, Bartzis M, Evgrafov OV, Rosenthal RN, Nunes EV, et al. Genomewide suggestive linkage of opioid dependence to chromosome 14q. *Hum Mol Genet.* 2007;16(11):1327-34.
88. Crist RC, Reiner BC, Berrettini WH. A review of opioid addiction genetics. *Curr Opin Psychol* 2019;27:31-35.
89. Reed B, Kreek MJ. Genetic Vulnerability to Opioid Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11(6):1-14.
90. Veerappa A, Pendyala G, Guda C. A systems omics-based approach to decode substance use disorders and neuroadaptations. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;130:61-80.
91. Li D, Zhao H, Kranzler HR, Li MD, Jensen KP, Zayats T, et al. Genome-wide association study of copy number variations (CNVs) with opioid dependence. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(4):1016-26.
92. Browne CJ, Godino A, Sallery M, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of opioid addiction. *Biol Psychiatry* 2020;87(1):22-33.
93. Gerra MC, Dallabona C, Arendt-Nielsen L. Epigenetic alterations in prescription opioid misuse: New strategies for precision pain management. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1-21.
94. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(2):254-62.
95. Fuchshuber J, Unterrainer HF. Childhood trauma, personality, and substance use disorder: The development of a neuropsychanalytic addiction model. *Front Psychiatry* 2020;11:531-31.
96. Karadağ F. Madde Bağımlılığı ve Eş Tanılı Durumlar (Korbidite). In: Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R (Eds.). Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme. İstanbul: Yeşilay Yayınları; 2019:93-98.
97. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(4):313-21.

98. Kulaksızoğlu B, Kara H, Özçelik Ö, Kuloğlu M. Opioid bağımlılığının tedavisinde naltrekson implant kullanımı: Geriye dönük bir çalışma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2019;20(2):133-38.
99. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1(1):13-20.
100. Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: A unique drug with complex pharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2004;2(4):395-402.
101. Bullingham RES, McQuay HJ, Moore A, Bennett MRD. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(5):667-72.
102. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010;10(5):428-50.
103. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone. *Drugs* 2009;69(5):577-607.
104. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2004:1-198.
105. Woody GE. Advances in the treatment of opioid use disorders. *F1000Res* 2017;6:87.
106. Apelt SM, Scherbaum N, Götz J, Backmund M, Soyka M. Safety, effectiveness and tolerance of buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence: Results from a nationwide non-interventional study in routine care. *Pharmacopsychiatry* 2013;46(3):94-107.
107. Shulman M, Wai JM, Nunes EV. Buprenorphine treatment for opioid use disorder: An overview. *CNS Drugs* 2019;33(6):567-80.
108. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 6(2):CD002207.
109. Dennis BB, Naji L, Bawor M, Bonner A, Varenbut M, Daiter J, et al. The effectiveness of opioid substitution treatments for patients with opioid dependence: A systematic review and multiple treatment comparison protocol. *Syst Rev* 2014;3:105.
110. Gryczynski J, Mitchell SG, Jaffe JH, Kelly SM, Myers CP, O'Grady KE, et al. Retention in methadone and buprenorphine treatment among African Americans. *J Subst Abuse Treat* 2013;45(3):287-92.
111. Whelan PJ, Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3(1):45-50.
112. 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):177-87.
113. Ling W, Mooney L, Wu LT. Advances in opioid antagonist treatment for opioid addiction. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35(2):297-308.
114. Guliyev C. Opiyat Zehirlenmesi ve Yoksunluk Tedavisi. In: Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R (Eds.). *Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme*. İstanbul: Yeşilay Yayınları; 2019:485-96.
115. Patel B, Kosten TR. Keeping up with clinical advances: Opioid use disorder. *CNS Spectrums* 2019;24(S1):14-24.

116. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165(2):179-87.
117. Rice D, Corace K, Wolfe D, Esmailisaraaji L, Michaud A, Grima A, et al. Evaluating comparative effectiveness of psychosocial interventions adjunctive to opioid agonist therapy for opioid use disorder: A systematic review with network meta-analyses. *PLoS One* 2020;15(12):e0244401.
118. Tedavi Modaliteleri. In: Öztürk M, Ögel K, Evren C, Bilici R (Eds.). *Bağımlılık Tanı, Tedavi, Önleme*. İstanbul: Yeşilay Yayınları; 2019:342-460.
119. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369(9566):1047-53.
120. Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: Underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest* 2012;122(10):3387-93.
121. De Angelis D, Hickman M, Yang S. Estimating long-term trends in the incidence and prevalence of opiate use/injecting drug use and the number of former users: Back-calculation methods and opiate overdose deaths. *Am J Epidemiol* 2004;160(10):994-1004.
122. Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(5):503-8.
123. Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lynskey M, et al. Systematic review of prospective studies investigating "remission" from amphetamine, cannabis, cocaine or opioid dependence. *Addict Behav* 2010;35(8):741-9.
124. Hser YI, Huang D, Chou CP, Anglin MD. Trajectories of heroin addiction: Growth mixture modeling results based on a 33-year follow-up study. *Eval Rev* 2007;31(6):548-63.
125. Chopra N, Marasa LH. The opioid epidemic: Challenges of sustained remission. *Int J Psychiatry Med* 2017;52(2):196-201.
126. Hooker SA, Sherman MD, Lonergan-Cullum M, Sattler A, Liese BS, Justesen K, et al. Mental health and psychosocial needs of patients being treated for opioid use disorder in a primary care residency clinic. *J Prim Care Community Health* 2020;11:1-8.
127. Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Jr., Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):71-80.
128. Deas D. Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 7:18-23.
129. Hodgins S, Tengström A, Bylin S, Göranson M, Hagen L, Janson M, et al. Consulting for substance abuse: Mental disorders among adolescents and their parents. *Nord J Psychiatry* 2007;61(5):379-86.
130. White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Daher M, Vallow S, Schein J, et al. Direct costs of opioid abuse in an insured population in the United States. *J Manag Care Pharm* 2005;11(6):469-79.
131. Hahn KL. Strategies to prevent opioid misuse, abuse, and diversion that may also reduce the associated costs. *Am Health Drug Benefits* 2011;4(2):107-14.

132. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *The Lancet Global Health* 2017;5(12):e1192-e207.
133. Salmon AM, Dwyer R, Jauncey M, van Beek I, Topp L, Maher L. Injecting-related injury and disease among clients of a supervised injecting facility. *Drug Alcohol Depend* 2009;101(1-2):132-6.
134. Larney S, Tran LT, Leung J, Santo T, Jr, Santomauro D, Hickman M, et al. All-cause and cause-specific mortality among people using extramedical opioids: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2020;77(5):493-502.
135. 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.
136. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-term course of opioid addiction. *Harv Rev Psychiatry* 2015;23(2):76-89.
137. Mattson CL, Tanz LJ, Quinn K, Kariisa M, Patel P, Davis NL. Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths - united states, 2013-2019. *Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(6):202-07.
138. Williams AR, Nunes EV, Bisaga A, Levin FR, Olfson M. Development of a Cascade of Care for responding to the opioid epidemic. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019;45(1):1-10.
139. Morgan JR, Schackman BR, Leff JA, Linas BP, Walley AY. Injectable naltrexone, oral naltrexone, and buprenorphine utilization and discontinuation among individuals treated for opioid use disorder in a United States commercially insured population. *J Subst Abuse Treat* 2018;85:90-96.
140. Hadland SE, Bagley SM, Rodean J, Silverstein M, Levy S, Larochelle MR, et al. Receipt of timely addiction treatment and association of early medication treatment with retention in care among youths with opioid use disorder. *JAMA Pediatrics* 2018;172(11):1029-37.
141. Samples H, Williams AR, Olfson M, Crystal S. Risk factors for discontinuation of buprenorphine treatment for opioid use disorders in a multi-state sample of Medicaid enrollees. *J Subst Abuse Treat* 2018;95:9-17.
142. Jarvis BP, Holtyn AF, Subramaniam S, Tompkins DA, Oga EA, Bigelow GE, et al. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: A systematic review. *Addiction* 2018;113(7):1188-209.
143. Bell J, Strang J. Medication treatment of opioid use disorder. *Biol Psychiatry* 2020;87(1):82-88.
144. Williams AR, Nunes EV, Bisaga A, Pincus HA, Johnson KA, Campbell AN, et al. Developing an opioid use disorder treatment cascade: A review of quality measures. *J Subst Abuse Treat* 2018;91:57-68.
145. O'Connor AM, Cousins G, Durand L, Barry J, Boland F. Retention of patients in opioid substitution treatment: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(5):e0232086.
146. Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, et al. Opioid use disorder in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. *Can Fam Physician* 2019;65(5):e194-e206.

147. Dennis BB, Sanger N, Bawor M, Naji L, Plater C, Worster A, et al. A call for consensus in defining efficacy in clinical trials for opioid addiction: Combined results from a systematic review and qualitative study in patients receiving pharmacological assisted therapy for opioid use disorder. *Trials* 2020;21(1):30.
148. Marsden J, Gossop M, Stewart D, Best D, Farrell M, Lehmann P, et al. The Maudsley Addiction Profile (MAP): A brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction* 1998;93(12):1857-67.
149. Kültegin O, Aslı B, Ceren K, Alper A, Gülşah K. Psychometric properties of different forms of the Addiction Profile Index (BAPI). *Bull Clin Psychopharmacol* 2011;21:151.
150. Ögel K, Evren C, Karadağ F, Gürol DT. The development, validity, and reliability of the Addiction Profile Index (API). *Türk Psikiyatri Derg* 2012;23(4):263-75.
151. Ögel K, Koç C, Başabak A, İşmen EM, Görücü S. Development of addiction profile index clinical form: Reliability and validity study. *Journal of Dependence* 2015;16(2):57-69.
152. American Psychiatric Association. Substance-related and addictive disorders. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013:481-589.
153. Feelemyer J, Des Jarlais D, Arasteh K, Abdul-Quader AS, Hagan H. Retention of participants in medication-assisted programs in low- and middle-income countries: An international systematic review. *Addiction* 2014;109(1):20-32.
154. Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(2):376-82.
155. Damian AJ, Mendelson T, Agus D. Predictors of buprenorphine treatment success of opioid dependence in two Baltimore City grassroots recovery programs. *Addict Behav* 2017;73:129-32.
156. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9358):662-68.
157. Haddad MS, Zelenev A, Altice FL. Integrating buprenorphine maintenance therapy into federally qualified health centers: Real-world substance abuse treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2013;131(1-2):127-35.
158. Soeffing JM, Martin LD, Fingerhood MI, Jasinski DR, Rastegar DA. Buprenorphine maintenance treatment in a primary care setting: Outcomes at 1 year. *J Subst Abuse Treat* 2009;37(4):426-30.
159. Miotto K, Hillhouse M, Donovan R, Cunningham-Rathner J, Charuvastra C, Torrington M, et al. Comparison of buprenorphine treatment for opioid dependence in 3 settings. *J Addict Med* 2012;6(1):68-76.
160. Manhapra A, Agbese E, Leslie DL, Rosenheck RA. Three-year retention in buprenorphine treatment for opioid use disorder among privately insured adults. *Psychiatr Serv* 2018;69(7):768-76.
161. Pinto H, Maskrey V, Swift L, Rumball D, Wagle A, Holland R. The SUMMIT trial: A field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010;39(4):340-52.

162. Fiellin DA, Moore BA, Sullivan LE, Becker WC, Pantalon MV, Chawarski MC, et al. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary care: Results at 2-5 years. *Am J Addict* 2008;17(2):116-20.
163. Kuloğlu M, Canan F, Aşık AH, Yalnız H, Yalınçetin N, Geçici Ö. Predictors of relapse in patients with opioid addiction during buprenorphine-naloxone maintenance treatment. *J Addict Addictv Disord* 2015;2(005).
164. Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addiction* 2003;98(5):673-84.
165. Mintzer IL, Eisenberg M, Terra M, MacVane C, Himmelstein DU, Woolhandler S. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann Fam Med* 2007;5(2):146-50.
166. Bukten A, Skurtveit S, Waal H, Clausen T. Factors associated with dropout among patients in opioid maintenance treatment (OMT) and predictors of re-entry. A national registry-based study. *Addict Behav* 2014;39(10):1504-9.
167. Gryczynski J, Mitchell SG, Jaffe JH, O'Grady KE, Olsen YK, Schwartz RP. Leaving buprenorphine treatment: Patients' reasons for cessation of care. *J Subst Abuse Treat* 2014;46(3):356-61.
168. Weinstein ZM, Kim HW, Cheng DM, Quinn E, Hui D, Labelle CT, et al. Long-term retention in office based opioid treatment with buprenorphine. *J Subst Abuse Treat* 2017;74:65-70.
169. Viera A, Bromberg DJ, Whittaker S, Refsland BM, Stanojlović M, Nyhan K, et al. Adherence to and retention in medications for opioid use disorder among adolescents and young adults. *Epidemiol Rev* 2020;42(1):41-56.
170. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1041-52.
171. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol* 2008;75(1):266-322.
172. White HD. Adherence and outcomes: It's more than taking the pills. *Lancet* 2005;366(9502):1989-91.
173. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014.
174. Alford DP, LaBelle CT, Kretsch N, Bergeron A, Winter M, Botticelli M, et al. Collaborative care of opioid-addicted patients in primary care using buprenorphine: Five-year experience. *Arch Intern Med* 2011;171(5):425-31.
175. Stein MD, Cioe P, Friedmann PD. Buprenorphine retention in primary care. *J Gen Intern Med* 2005;20(11):1038-41.
176. Montalvo C, Stankiewicz B, Brochier A, Henderson DC, Borba CPC. Long-term retention in an outpatient behavioral health clinic with buprenorphine. *Am J Addict* 2019;28(5):339-46.
177. Eastwood B, Strang J, Marsden J. Effectiveness of treatment for opioid use disorder: A national, five-year, prospective, observational study in England. *Drug Alcohol Depend* 2017;176:139-47.

178. Dreifuss JA, Griffin ML, Frost K, Fitzmaurice GM, Potter JS, Fiellin DA, et al. Patient characteristics associated with buprenorphine/naloxone treatment outcome for prescription opioid dependence: Results from a multisite study. *Drug Alcohol Depend* 2013;131(1-2):112-8.
179. Ling S, Mangaoil R, Cleverley K, Sproule B, Puts M. A systematic review of sex differences in treatment outcomes among people with opioid use disorder receiving buprenorphine maintenance versus other treatment conditions. *Drug Alcohol Depend* 2019;197:168-82.
180. Marsch LA, Stephens MA, Mudric T, Strain EC, Bigelow GE, Johnson RE. Predictors of outcome in LAAM, buprenorphine, and methadone treatment for opioid dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005;13(4):293-302.
181. Neumann AM, Blondell RD, Azadfard M, Nathan G, Homish GG. Primary care patient characteristics associated with completion of 6-month buprenorphine treatment. *Addict Behav* 2013;38(11):2724-8.
182. Marcovitz DE, McHugh RK, Volpe J, Votaw V, Connery HS. Predictors of early dropout in outpatient buprenorphine/naloxone treatment. *Am J Addict* 2016;25(6):472-7.
183. Anderson KE, Saloner B, Eckstein J, Chaisson CE, Scholle SH, Niles L, et al. Quality of buprenorphine care for insured adults with opioid use disorder. *Med Care* 2021;59(5):393-401.
184. Blom Nilsson M, Chassler D, Lundgren LM. Factors associated with work and taking prescribed methadone or buprenorphine among Swedish opiate addicts. *Eval Program Plann* 2015;49:172-7.
185. Zhu Y, Evans EA, Mooney LJ, 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):488-97.
186. Landis RK, Levin JS, Saloner B, Gordon AJ, Dick AW, Sherry TB, et al. Sociodemographic differences in quality of treatment to Medicaid enrollees receiving buprenorphine. *Subst Abuse* 2022;43(1):1057-71.
187. Gordon AJ, Lo-Ciganic WH, Cochran G, Gellad WF, Cathers T, Kelley D, et al. Patterns and quality of buprenorphine opioid agonist treatment in a large medicaid program. *J Addict Med* 2015;9(6):470-7.
188. Manhapra A, Petrakis I, Rosenheck R. Three-year retention in buprenorphine treatment for opioid use disorder nationally in the veterans health administration. *Am J Addict* 2017;26(6):572-80.
189. Kurz M, Min JE, Dale LM, Nosyk B. Assessing the determinants of completing OAT induction and long-term retention: A population-based study in British Columbia, Canada. *J Subst Abuse Treat* 2022 Feb;133:108647.
190. Türkiye İstatistik Kurumu [internet]. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları. Türkiye İstatistik Kurumu; 2022. (24 Eylül 2022 tarihinde erişildi). Erişim adresi: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=95&locale=tr>.
191. Frosch DL, Shoptaw S, Jarvik ME, Rawson RA, Ling W. Interest in smoking cessation among methadone maintained outpatients. *J Addict Dis* 1998;17(2):9-19.
192. Tacke U, Wolff K, Finch E, Strang J. The effect of tobacco smoking on subjective symptoms of inadequacy ("not holding") of methadone dose among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Addict Biol* 2001;6(2):137-45.

193. Pajusco B, Chiamulera C, Quaglio G, Moro L, Casari R, Amen G, et al. Tobacco addiction and smoking status in heroin addicts under methadone vs. buprenorphine therapy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(3):932-42.
194. Hser YI, Saxon AJ, Huang D, Hasson A, Thomas C, Hillhouse M, et al. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addiction* 2014;109(1):79-87.
195. Meinhofer A, Williams AR, Johnson P, Schackman BR, Bao Y. Prescribing decisions at buprenorphine treatment initiation: Do they matter for treatment discontinuation and adverse opioid-related events? *J Subst Abuse Treat* 2019;105:37-43.
196. Drago J. Buprenorphine Treatment for Opioid Addiction in the Primary Care Setting: Predictors of Treatment Success and Failure [Doctoral dissertation]: Harvard Medical School; 2015.
197. Bounes V, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Long-term consequences of acute pain for patients under methadone or buprenorphine maintenance treatment. *Pain Physician* 2013;16(6):E739-47.
198. Fareed A, Eilender P, Ketchen B, Buchanan-Cummings AM, Scheinberg K, Crampton K, et al. Factors affecting noncompliance with buprenorphine maintenance treatment. *J Addict Med* 2014;8(5):345-50.
199. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al. Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;99(1-3):28-36.
200. Dayal P, Balhara YPS. A naturalistic study of predictors of retention in treatment among emerging adults entering first buprenorphine maintenance treatment for opioid use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2017;80:1-5.
201. Woodcock EA, Lundahl LH, Stoltman JJ, Greenwald MK. Progression to regular heroin use: Examination of patterns, predictors, and consequences. *Addict Behav* 2015;45:287-93.
202. Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Strepparola G, Fagetti R, Assi C, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(2):265-72.
203. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Jacobs EA. Buprenorphine treatment for opioid dependence: The relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug Alcohol Depend* 2005;77(2):195-204.
204. Williamson A, Darke S, Ross J, Teesson M. The effect of baseline cocaine use on treatment outcomes for heroin dependence over 24 months: Findings from the Australian Treatment Outcome Study. *J Subst Abuse Treat* 2007;33(3):287-93.
205. Sweeney MM, Prichett L, Fingerhood MI, Antoine D, Umbricht A, Dunn KE, et al. Buprenorphine treatment retention and comorbidities among patients with opioid use disorder in a primary care setting. *Am J Addict* 2022;31(3):256-60.
206. Sullivan LE, Moore BA, O'Connor PG, Barry DT, Chawarski MC, Schottenfeld RS, et al. The association between cocaine use and treatment outcomes in patients receiving office-based buprenorphine/naloxone for the treatment of opioid dependence. *Am J Addict* 2010;19(1):53-8.

207. Friesen EL, Kurdyak P. The impact of psychiatric comorbidity on treatment discontinuation among individuals receiving medications for opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2020;216:108244.
208. Socías ME, Wood E, Lake S, Nolan S, Fairbairn N, Hayashi K, et al. High-intensity cannabis use is associated with retention in opioid agonist treatment: A longitudinal analysis. *Addiction* 2018;113(12):2250-58.
209. Tsui JJ, Mayfield J, Speaker EC, Yakup S, Ries R, Funai H, et al. Association between methamphetamine use and retention among patients with opioid use disorders treated with buprenorphine. *J Subst Abuse Treat* 2020;109:80-85.
210. Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in buprenorphine- versus methadone-maintained patients. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(1):35-43.
211. Accurso AJ, Rastegar DA. The Effect of a Payer-Mandated Decrease in buprenorphine dose on aberrant drug tests and treatment retention among patients with opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2016;61:74-9.
212. Eren K, Schuster J, Herschell A, Loveland D, Neimark G, Mihalyo M, et al. Association of counseling and psychotherapy on retention in medication for addiction treatment within a large medicaid population. *J Addict Med* 2022;16(3):346-53.
213. Ahmadi J, Babaee-Beigi M, Alishahi M, Maany I, Hidari T. Twelve-month maintenance treatment of opium-dependent patients. *J Subst Abuse Treat* 2004;26(1):61-64.
214. Ahmadi J, Ahmadi M. Twelve- month maintenance treatment of heroin- dependent outpatients with buprenorphine. *J Subst Use* 2003;8(1):39-41.
215. Ahmadi J, Bahrami N. Buprenorphine treatment of opium-dependent outpatients seeking treatment in Iran. *J Subst Abuse Treat* 2002;23(4):415-7.
216. Hjelmström P, Banke Nordbeck E, Tiberg F. Optimal dose of buprenorphine in opioid use disorder treatment: A review of pharmacodynamic and efficacy data. *Drug Dev Ind Pharm* 2020;46(1):1-7.
217. Håkansson A, Widinghoff C, Abrahamsson T, Gedeon C. Correlates of nine-month retention following interim buprenorphine-naloxone treatment in opioid dependence: A pilot study. *J Addict* 2016;2016:6487217.
218. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
219. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998 (34):24-8.
220. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(9):1-171, iii-iv.
221. Guillou Landreat M, Sebillé-Rivain V, Victorri Vigneau C, Foucher Y, Venisse JL, Jolliet P. Buprenorphine prescription compliance: An original observational and longitudinal study. *J Psychoactive Drugs* 2014;46(2):162-7.
222. Biondi BE, Vander Wyk B, Schlossberg EF, Shaw A, Springer SA. Factors associated with retention on medications for opioid use disorder among a cohort of adults seeking treatment in the community. *Addict Sci Clin Pract* 2022;17(1):15.

223. Acton GS. Measurement of impulsivity in a hierarchical model of personality traits: Implications for substance use. *Subst Use Misuse* 2003;38(1):67-83.
224. Marlatt GA, Barrett K. Relapse prevention. In: Galanter M, Kleber HD (Eds.). *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 1st ed. New York: Plenum Press; 1994:285-99.
225. Şipka H. Opiyat Bağımlılarının Uyku, Anksiyete ve Depresif Özelliklerinin Arındırma ve İzlem Döneminde Değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.



EKLER



EK 1: Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/398	
	PROTOKOL ADI	Buprenorfin Nalokson İdame Tedavisindeki Opioid Bağımlısı Hastalarda İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Bülent SÖNMEZ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17/08	Tarih: 26.10.2020	
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bülent SÖNMEZ'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yunus TAYLAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcutun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyisi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilgili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yard.

EK 2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (3 sayfa)

İsim: _____ Soyisim: _____ Protokol No: _____
Yatış Yılı: ☐ 2013 ☐ 2014 ☐ 2015 ☐ 2016 ☐ 2017 ☐ 2018 ☐ 2019
Yatış Sırasında Yaş: _____ Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek
Yaşadığı Yer: ☐ Şehir ☐ Kırsal Eğitim Süresi (yıl): _____
Medeni Durum: ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Dul ☐ Boşanmış/Ayrı
Yaşadığı Kişiler: ☐ Yalnız ☐ Çekirdek Aile ☐ Geniş Aile ☐ Diğer
Çalışma Durumu: ☐ Çalışmıyor ☐ Düzensiz Çalışıyor ☐ Düzenli Çalışıyor ☐ Emekli

Tanı: ☐ Opioid Kullanım Bozukluğu
☐ Birden Fazla İlaç ve Diğer Psikoaktif Madde Kullanım Bozukluğu

Sigara Kullanımı (Son 1 Yılda): ☐ Yok ☐ Var
Sigara Kullanımı Başlangıç Yaşı: _____ Günlük Sigara Kullanımı (Adet): _____
Sigara Kullanım Süresi (paket/yıl): _____

Alkol Kullanımı (Son 1 Yılda): ☐ Yok ☐ Var
Alkol Kullanımı Başlangıç Yaşı: _____
Son Bir Yılda Alkol Kullanım Sıklığı:
☐ Hiç kullanmamış ☐ Ayda bir ya da daha az ☐ Ayda 2 ila 4 arası
☐ Haftada 2 ila 3 arası ☐ Haftada 4'ten fazla
Son Bir Yılda Ortalama Alkol Kullanım Miktarı:
☐ Hiç kullanmamış ☐ Kullandığı günde 1-2 standart içki
☐ Kullandığı günde 3-4 standart içki
☐ Kullandığı günde 5 veya daha fazla standart içki
Son Bir Yılda Kullandığı Ortalama Alkol Kullanım Miktarı (standart içki/ay): _____

Son Bir Yılda Opioid Dışı Madde Kullanımı: ☐ Var ☐ Yok
Son Bir Yılda Opioid Dışı Kullanılan Madde:
☐ Yok ☐ Esrar / Sentetik Esrar ☐ Ekstazi ☐ Kokain / Krak Kokain
☐ Amfetamin Türevleri ☐ Uçucu Maddeler ☐ Sedatif-Hipnotik Anksiyolitikler
☐ Diğer ☐ İki veya Daha Fazla Opioid-dışı Madde Kullanımı

Madde Kullanımı Başlangıç Yaşı: _____
Düzenli Madde Kullanım Süresi (yıl): _____
Opioid Kullanımı Başlangıç Yaşı: _____
Düzenli Madde Kullanım Süresi (yıl): _____

Son Bir Yılda Opioid Kullanım Sıklığı:

- ☐ Hiç kullanmamış ☐ Ayda bir ya da daha az ☐ Ayda 2 ila 4 arası
☐ Haftada 2 ila 3 arası ☐ Haftada 4'ten fazla

Son Bir Yılda Opioid-dışı Madde Kullanım Sıklığı:

- ☐ Hiç kullanmamış ☐ Ayda bir ya da daha az ☐ Ayda 2 ila 4 arası
☐ Haftada 2 ila 3 arası ☐ Haftada 4'ten fazla

Madde Kullanmadığı En Uzun Süre (ay):

Madde Bağımlılığı Tedavi Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Madde Bağımlılığı İçin Yatarak Tedavi Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Madde Bağımlılığı İçin Yatarak Tedavi Sayısı:

Opioid Agonisti İdame Tedavi Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Damar-içi Madde Kullanım Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Ruhsal Bozukluk Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Öyküdeki Ruhsal Bozukluk:

- ☐ Yok ☐ Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar
☐ Depresyon Bozuklukları ☐ İkiüçlü Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar
☐ Anksiyete Bozuklukları ☐ Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluklar
☐ Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar ☐ Diğer

Yatış Sırasında Ruhsal Bozukluk Ektanisi: ☐ Var ☐ Yok

Yatış Sırasında Ruhsal Bozukluk Ektanisi:

- ☐ Yok ☐ Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar
☐ Depresyon Bozuklukları ☐ İkiüçlü Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar
☐ Anksiyete Bozuklukları ☐ Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluklar
☐ Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar ☐ Diğer

İntihar Girişimi Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Adli Öykü: ☐ Var ☐ Yok

Adli Öykü Türü: ☐ Maddeyle ilişkili suçlar ☐ Maddeyle ilişkisiz suçlar

☐ Maddeyle ilişkili ve maddeyle ilişkisiz suçlar

Cezaevi Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Bedensel Hastalık Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Ailede Alkol Kullanım Bozukluğu: ☐ Var ☐ Yok

Ailede Madde Kullanım Bozukluğu: ☐ Var ☐ Yok

Ailede Ruhsal Bozukluk Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Kilo:

Boy:

Beden-Kitle İndeksi:

BAPİ ve BAPİ-K alt ölçek puanları

Tanı:

Öfke Kontrol Yetersizliği:

Yaşam Üzerine Etki:

Güvenli Davranış Eksikliği:

Şiddetli İstek:

Heyecan Arama Davranışı:

Motivasyon:

Dürtüsellik:

Bağımlılık Şiddeti:

Depresyon:

Anksiyete:

İdame Tedavi Buprenorfin Dozu (mg/gün):

İdame Tedavi Süresi (TÜTF AMATEM):

İdame Tedavi Süresi (Dış Merkez):

İzlemde 3. Ay: ☐ İdame (TÜTF) ☐ İdame (dış merkez) ☐ depresme ☐ tedaviden ayrılma

İzlemde 6. Ay: ☐ İdame (TÜTF) ☐ İdame (dış merkez) ☐ depresme ☐ tedaviden ayrılma

İzlemde 9. Ay: ☐ İdame (TÜTF) ☐ İdame (dış merkez) ☐ depresme ☐ tedaviden ayrılma

İzlemde 12. Ay: ☐ İdame (TÜTF) ☐ İdame (dış merkez) ☐ depresme ☐ tedaviden ayrılma

HBsAg: ☐ Pozitif ☐ Negatif

Anti-HCV antikoru: ☐ Pozitif ☐ Negatif

Anti-HIV antikoru: ☐ Pozitif ☐ Negatif

EK 3: BAPİ-K Formu (6 sayfa)



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
BALKAN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ
BAPİ-K UYGULAYICI FORMU

Soruları sormadan önce eğer varsa açıklamaları yapın.

İtalik olan yazılar uygulayıcı için gerekli bilgileri içerir.

Sorularda yer alan [madde] sözcüğü kişinin son dönemde kullanmayı daha çok tercih ettiği maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak kullandığı madde neyse, sorularda onu [madde] sözcüğü yerine koyunuz.

Örneğin...

"[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" yerine alkol içiyorsa "Alkol kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" veya esrar içiyorsa "Esrar kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi" biçiminde okuyun.

Öncelikle yanıtın "hiçbir zaman" veya "neredeyse her zaman" seçeneğine uyup uymadığını kontrol edin. Eğer her ikisine de uymuyorsa o takdirde "bazen" seçeneğini işaretleyiniz. Yanıt "hayır" ise "hiçbir zaman" seçeneğini işaretleyiniz

A. Uygulayan görüşmecinin adı soyadı:

Tarih:

I Adınız soyadınız [.....]

II Doğum tarihiniz [.....]

III Cinsiyetiniz?

① Kadın ② Erkek

IV Eğitiminiz?

① Okur yazar ② İlkokulu bitirmiş ③ Ortaokulu bitirmiş ④ Liseyi bitirmiş ⑤ Üniversiteyi bitirmiş

V Medeni durumunuz?

① Evli ② Bekar ③ Ayrı ④ Boşanmış ⑤ Dul ⑥ Diğer

VI Çocuğunuz var mı?

① Evet ② Hayır

VII Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?

① Evet ② Hayır

Bağımlılık Profil İndeksi-2 Uygulayıcı Formu

1

→ Şimdi size bağımlılık yapan maddelerde ilgili bağıt soruları soracağım. Burada bulunmadan önceki son bir yılınızı düşünerek içinde aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

Yanıt kartını gösterin

		Hiçbir zaman	Bazen	Neredeyse her zaman
1	Ne sıklıkla alkol kullanıyordunuz?	①	①	②
2	Ne sıklıkla esrar (marihuana, joint, gubar vb) kullanıyordunuz?	①	①	②
3	Ne sıklıkla ecstasy (ekstazi) kullanıyordunuz?	①	①	②
4	Ne sıklıkla eroін kullanıyordunuz?	①	①	②
5	Ne sıklıkla kokain kullanıyordunuz?	①	①	②
6	Ne sıklıkla taş (krak kokain) kullanıyordunuz?	①	①	②
7	Ne sıklıkla rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar kullanıyordunuz?	①	①	②
8	Ne sıklıkla uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb) kullanıyordunuz?	①	①	②
9	Ne sıklıkla akineton, tantum, xanax vb gibi çeşitli haplar kullanıyordunuz?	①	①	②
10	Ne sıklıkla metamfetamin, ice gibi amfetamin türevleri kullanıyordunuz?	①	①	②
11	Ne sıklıkla LSD, GHB gibi maddeler kullanıyordunuz?	①	①	②

→ Şimdi sayacağım hangisi sizin tercih maddeniz? Yani asıl kullanmayı sevdiğiniz, o varsa başkasını kullanmak istemeyeceğiniz hangisi?

Yukarıda kullandığımı söylediği maddeleri sayınız ve sorunuz

11b1	Alkol	☐	11b7	Rohipnol, rivotril (roş)	☐
11b2	Esrar (marihuana, joint, gubar vb)	☐	11b8	Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb)	☐
11b3	Ecstasy (ekstazi)	☐	11b9	Akineton, tantum, xanax gibi haplar	☐
11b4	Eroін	☐	11b10	Metamfetamin, ice gibi amfetamin türevleri	☐
11b5	Kokain	☐	11b11	LSD, GHB gibi maddeler	☐
11b6	Taş (krak kokain)	☐			

→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR YILI göz önüne alarak cevap veriniz. Yanıt kartını gösterin		Hiçbir zaman	Bazen	Neredeyse her zaman	
12	[Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı gibi problemleri yaşıyordunuz? <i>Gerekirse açıklayın: Burada film kopması derken, [madde] etkisindeyken yaptıklarınızı, söylediklerinizi... vs hatırlamadığım zamanları kastediyoruz.</i>	①	②	③	
VIII	[Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz, eğer düşünüyorsanız, ne kadar zamandır?	① Benim için sorun değil ② 1 yıldan az ③ 1-2 yıldır ④ 3-4 yıldır ⑤ 5 yıl ve daha fazla			
13	Kullandığınız [maddenin] miktarı giderek arttı mı?	①	②	③	
14	Aynı miktarda kullanmanıza rağmen, zaman içinde kullandığınız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu?	①	②	③	
15	Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığınızda uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme gibi sorunlar ortaya çıktı mı?	①	②	③	
16	Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığınız oldu mu?	①	②	③	
17	Planladığınızdan daha fazla [madde] kullandığınız oldu mu? Örneğin az içmeyi düşünüp fazla içtiğiniz veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullandığınız oldu mu?	①	②	③	
18	Kullandığınız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığınız oldu mu?	①	②	③	
19	[Maddeyi] bulmak, kullanmak veya ayılmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu? <i>Gerekirse açıklayın: Ne kadar zamanımı, [maddeyi] düşünerek ya da [madde] ile uğraşarak geçiriyordun?</i>	①	②	③	
20	[Madde] kullandığınız için aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler gibi hayatınızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu?	①	②	③	
21	[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	②	③	
22	[Madde] kullanmak eğitim/ iş hayatınızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	②	③	
23	[Madde] kullanmak beden sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	②	③	
24	[Madde] kullanmak ruhsal sağlığınızı olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	②	③	
25	[Madde] kullanmak sizi ekonomik açıdan olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	②	③	
Bağımlılık Profil İndeksi-2 Uygulayıcı Formu		3			

→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR YILI göz önüne alarak cevap veriniz.

Yanıt kartını gösterin

		Hiçbir zaman	Bazen	Neredeyse her zaman
26	[Madde] kullanmak arkadaş veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi? Ne sıklıkla?	①	①	②
27	[Madde] kullanmak beklenmedik problemler yaşamanıza yol açtı mı? Örneğin; kavgı, kaza, istenmeyen cinsel ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalık gibi sorunlar yaşadınız mı? Ne sıklıkla?	①	①	②
28	[Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamanıza neden oldu mu? Örneğin; ehliyeti kaptırmak, maddeyle yakalanmak, karakola düşmek gibi sorunlarınız oldu mu? Ne sıklıkla?	①	①	②
29	Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığınız zamanlar oldu mu? Ne sıklıkla?	①	①	②
30	[Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığınız zamanlar oldu mu? Ne sıklıkla?	①	①	②
31	Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor muydu? Ne sıklıkla?	①	①	②

→ Şimdi soracağım sorulara yanıt verirken SON BİR HAFTAYI göz önüne alarak cevap veriniz.

Yanıt kartını gösterin

32	[Madde] kullanmak ya da [madde] kullanmanın sizi iyi hissettireceği hakkında düşünüyor musunuz? Ne sıklıkla?	①	①	②
33	[Madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyor musunuz? Ne sıklıkla?	①	①	②
34	[Madde] ile karşılaştığınızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu? Ne sıklıkla? <i>Gerekirse açıklayın:</i> <i>[Madde] yakınınızda bulunduğunda, mesela şu an burada olsa, [madde] kullanmaya direnmek sizin için zor olur mu? Ne sıklıkla?</i>	①	①	②
35	[Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz? Ne sıklıkla?	①	①	②
36	[Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz? Ne sıklıkla?	①	①	②
37	[Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?	①	①	②

→ Şimdi size ruh halinizle ilgili bazı sorular soracağım.
Kart A'yı gösteriniz

	Hiçbir zaman	Bazen	Neredeyse her zaman
38 Kolaylıkla kızıp öfkelenir misiniz? Ne sıklıkta?	①	①	②
39 Kontrol edemediğiniz öfke patlamaları yaşar mısınız? Ne sıklıkta?	①	①	②
40 Bir şeyleri kırıp dökme isteği duyar mısınız? Ne sıklıkta?	①	①	②
41 Ne hissettiğinizi ifade etmekte zorluk çeker misiniz?	①	①	②
42 Başkalarını kendinizden daha çok düşünür müsünüz? Örneğin, bir arkadaşınız sizden bir miktar borç para istedi, ancak sizin de paraya ihtiyacınız olabilecek bir dönem ise arkadaşına yine de yardım eder misiniz? Ne sıklıkla?	①	①	②
43 Kendinizi "içe kapanık" biri olarak tanımlar mısınız?	①	①	②
44 Sosyal bir ortama girdiğinizde ne konuşacağınızı bilememekten ne sıklıkla endişe edersiniz?	①	①	②
45 Başkaları ile beraberken, yanlış bir şey yapacağınız, ya da saçma konuşacağınız ile ilgili endişe yaşar mısınız? Ne sıklıkta?	①	①	②
46 Uygunsuz veya tehlikeli olsalar bile, heyecanlı veya eğlenceli şeyler yapmaktan hoşlanır mısınız?	①	①	②
47 Hayatınızda yeni bir şeyler olmadığında, heyecan ya da coşku verici şeyler aramaya başlar mısınız?	①	①	②
48 Ne zaman ne yapacağı belli olmayan, heyecan verici, hareketli arkadaşları tercih eder misiniz?	①	①	②
49 İsteddiğiniz şeyi elde etmek için beklemekte zorlanır mısınız? Sabırsız mısınız? Örneğin bir sırada beklerken çabucak sıkılır mısınız?	①	①	②
50 Düşünmeden hareket eder misiniz?	①	①	②
51 Rahat konsantre olabilir misiniz, dikkatinizi kolay toplayabilir misiniz?	①	①	②

2 0

	→ Şimdi soracağım sorulara SON BİR YILI göz önüne alarak cevap veriniz. Kart A'yı gösteriniz.	③	①	②
52	Geçen yıl içinde ne sıklıkta yaşamınıza son vermekle ilgili düşünceleriniz oldu?	③	①	②
53	Geçen yıl içinde ne sıklıkta kendinizi hüznü, kederli hissettiniz?	③	①	②
54	Geçen yıl içinde ne sıklıkta gelecek ile ilgili olarak umutsuzluk hissine kapıldınız?	③	①	②
55	Geçen yıl içinde ne sıklıkta başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi daha değersiz gördünüz?	③	①	②
56	Geçen yıl içinde ne sıklıkta kendinizi huzursuz ve tedirgin hissettiniz?	③	①	②
57	Geçen yıl içinde ne sıklıkta dehşet ya da panik nöbetleri yaşadınız? Örneğin; aniden başlayan iç sıkıntısı, nefes darlığı, baş dönmesi, çarpıntı, terleme gibi belirtilerle, şiddetli bir korku duyduğunuz, ölecekmiş gibi hissettiğiniz zamanlar oldu mu?	③	①	②
58	Geçen yıl içinde ne sıklıkta kendinizi yerinizde duramayacak kadar tedirgin hissettiniz?	③	①	②