

Buprenorfin Farmakokinetiğinde ve Farmakodinamiğinde Rol Oynayan Gen Polimorfizmleri: Genel Bakış

Gene Polymorphisms Playing Roles in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Buprenorphine: An Overview

Dilek Kaya Akyüzlü ¹ 

1. Ankara Üniversitesi, Ankara

Abstract

Although buprenorphine is effective in the treatment of opioid use disorder, treatment failure rates are high among opioid users due to relapse and/or drop-out. This leads to significant costs to society in terms of health services and justice. The efficacy of pharmacotherapy for opioid use disorder is estimated to be between 60-70%. It is important to understand the individual characteristics of patients, such as genetic profile in detail to increase the effectiveness of treatment and reduce the high drop-out rates. It is widely accepted that there is an interaction between responsiveness to treatment and genetic variants that regulate the metabolism, mechanism of action and transport of drugs. Therefore, individualized treatment would be a good approach to improve treatment outcomes and also to facilitate longer periods of abstinence in opioid users at high risk of treatment failure. More studies are needed to understand the individualization of buprenorphine dose and the relationship between buprenorphine dose and efficacy in the treatment of opioid use disorder.

Keywords: Buprenorphine, opioid use disorder, pharmacogenetics

Öz

Buprenorfin opioid bağımlılığının tedavisinde etkili olmasına rağmen, opioid kullanıcıları arasında nüksetme ve/veya tedaviyi bırakmak gibi nedenlerle tedavi başarısızlığı oranı yüksektir. Bu da sağlık hizmetleri ve adalet açısından topluma önemli maliyetlere yol açmaktadır. Opioid kullanım bozukluğu için farmakoterapilerin etkinliğinin %60-70 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi etkinliğini artırmak ve yüksek olan tedaviyi bırakma oranlarını azaltmak için, hastaların genetik profil gibi bireysel özelliklerinin daha detaylı anlaşılması önem arz etmektedir. Tedaviye yanıt verme ile ilaçların metabolizmasını, etki mekanizmasını ve taşınmasını düzenleyen genetik varyantlar arasında bir etkileşim olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, hastaya göre tedavi uygulaması, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve ayrıca tedavi başarısızlığı riski yüksek olan bağımlılarda daha uzun süren yoksunluk dönemlerinin kolaylaştırılması için iyi bir yaklaşım olacaktır. Opioid kullanım bozukluğu tedavisinde buprenorfin dozunun bireyselleştirilmesi ve buprenorfin dozu ile etkinlik arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Buprenorfin, opioid kullanım bozukluğu, farmakogenetik

Giriş

Opioid kullanım bozukluğu, sadece Türkiye’de değil tüm dünyada en önemli tıbbi ve sosyal problemlerden biridir. Her ne kadar, opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde önemli etkinliğe sahip ilaçlar (metadon, buprenorfin/nalokson, naltrekson) bulunsa da, hastaların büyük bir kısmında maddeye aşırma görülmekte ve bu hastalar yeniden yasa dışı opioid kullanmaya devam etmektedir. Başarısız tedaviler hastaya özgü yaş, cinsiyet, kilo, hastalığın şiddeti, eşlik eden hastalık ve çevresel faktörler gibi çok sayıda parametreden etkilenebilmektedir. Bununla birlikte, bireyler arasında ilaca verilen yanıtta değişkenliği, ilaç metabolizması (farmakokinetik) ya da hücresel ilaç hedeflerini (farmakodinamik) kodlayan genlerdeki genetik farklılıklar da önemli ölçüde açıklamaktadır (1-5).

Başlangıçta analjezik olarak geliştirilen buprenorfinin, tek başına veya nalokson ile birlikte kullanımı, opioid kullanım bozukluğu tedavisinde kullanılmak üzere 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (6). Buprenorfin, CYP3A4 enziminin katalizörlüğünde başlıca dealkilasyon ile (%65) norbuprenorfine metabolize olmaktadır. Hem buprenorfin hem de metaboliti norbuprenorfin, UDP-glukuronozil transferaz (UGT) enzimi katalizörlüğünde glukuronidasyona uğramakta ve sırasıyla buprenorfin-3-glukuronid ile norbuprenorfin-3-glukuronid oluşmaktadır (7-9). Endojen opioid sistem reseptörlerini hedef alarak etki gösteren buprenorfin, üç opioid reseptörünün (kısmi mü-opioid reseptör agonisti, delta- ve kappa-opioid reseptör antagonisti) hepsi ile olan etkileşimi nedeniyle, opioid bazlı diğer ilaçlardan farklıdır (7). Gerek CYP450 ve UGT enzimlerinin gerekse opioid reseptörlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarında meydana gelebilecek değişiklikler, buprenorfinin tedavi yanıtını etkileyebilir. Şimdiye kadar yapılan farmakogenetik çalışmalarda, opioid bazlı ilaçlardan çoğunlukla metadon üzerine odaklanılmıştır (5,10,11). Buprenorfin etkinliğini etkileyebilecek farmakogenlerle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (1-5,12,13). Bu nedenle, bu derlemede buprenorfin düzeyi ya da tedavi yanıtında bireysel farklılığa neden olabilecek farmakogenlerle yapılan çalışmalar literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Opioid Tanımı, Özellikleri ve Eroin

Afyon haşhaşından (Papaver somniferum) ekstrakte edilen morfin, binlerce yıldır ağrının ve değişen bilinç durumlarının tedavisi için kullanılmıştır (14,15). 19. yüzyılda analjezik terapötiklerin geliştirilmesinde, afyonun ana etken maddesi olan morfinin ekstraksiyonu ve intravenöz uygulama için kullanılan hipodermik iğnelerin keşfinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bireyler ve içinde bulundukları sosyal çevre için opioid kullanım bozukluğu ve solunum depresyonu gibi olumsuz sonuçlara yol açmıştır (14).

Morfinin keşfedildiği 19. yüzyıldan günümüze kadar sayısız morfin türevi sentezlenmiştir. Merkezi ve periferik sinir sistemlerinde bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösteren morfinin bu doğal, yarı-sentetik ve sentetik türevlerine opioid denilmektedir. Opioid reseptörlerine (mü-, delta- ve kappa-opioid reseptörleri) bağlanma sonucunda ortaya çıkan etkiye göre, opioidler opioid agonistler (morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil, heroin), opioid antagonistler (naltrekson, metadon) ve opioid agonist/antagonistler (buprenorfin, tramadol) olmak üzere başlıca 3 gruba ayrılmaktadır (16). Opioidler, sinir sistemine ulaştığında, başlıca moleküler olay mü-opioid reseptörlerinin aktivasyonudur. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı gerek tıbbi gerekse eğlence amacıyla kullanılan opioid maddelerin, bu G-protein kenetli reseptörü stimüle ettiğini göstermiştir (15). Beyinde mü-opioid reseptörleri yalnız ya da diğer opioid reseptör sistemleri ile farklı etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Beynin endojen opioid sistemleri, nonsepsiyonun (hasarın beyne iletilmesi ve önlemlerin alınması) ve duygusal davranışların düzenlenmesinde rol oynarlar (17-19). Aynı zamanda, ödül disfonksiyonu ile karakterize edilen bağımlılık ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklar ile obezite gibi diğer aşırı tüketim hastalıklarında da karşımıza çıkmaktadır. Opioid reseptörleri arasında, madde kullanım bozukluğu çalışmalarında başlıca mü-opioid reseptörlerine odaklanılmıştır. Bununla birlikte, yapılan çeşitli çalışmalar, morfin, heroin ve oksikodon gibi mü-agonistlerinin tekrarlayan maruziyetinin prodinorfin ve kappa-reseptör genleri de dahil olmak üzere çeşitli hedef moleküllerin mRNA ekspresyonunda değişikliğe neden olduğunu göstermiştir (14).

Kullanımı yasa dışı olan ve bağımlılık yapan morfinin yarı-sentetik türevlerinden eroin, kendisi aktif olmayan bir öncü-madde olup morfinin yapısında 3. ve 6. pozisyonlarda bulunan hidroksil gruplarının diasetillenmesi ile oluşmaktadır (20). Bu diasetilasyon nedeniyle eroin, beyin bölgelerine morfinden daha hızlı ulaşmaktadır ve burada önce 6-asetilmorfine ve sonra da morfine metabolize olmaktadır (14,20). Her iki metabolit de başlıca hedefleri olan mü-opioid reseptörlerini aktive etmektedir. Eroin, intravenöz uygulandığında oldukça etkilidir. Ancak, burundan çekme ve serbest baz formunun sigara şeklinde içilmesi, HIV gibi enfeksiyonların bulaşma riskini azalttığı için yaygındır. Eroin, morfine göre daha çok suda çözünen daha etkili bir maddedir. Yarılanma ömrü, intravenöz uygulandığında kanda ortalama 3 dakikadır, 6-asetilmorfinin yarılanma süresi 30 dakikayı bulmaktadır. İntranazal, intramüsküler ve subkutanöz uygulamalarda eroin ya da 6-asetilmorfinin kandaki düzeyi 5 dakika içinde pik yapmaktadır (20). Dolayısıyla eroin, öforik ve bağımlılık etkisi daha güçlü olması ve yarı-ömrünün kısa olması nedenleriyle tüm dünyada en fazla suiistimal edilen opioiddir (7,8). Avrupa Uyuşturucu Raporunun (2019) verilerine göre, Türkiye'de diğer Avrupa Birliği ülkelerinden daha fazla eroin ele geçirilmiştir (21).

Opoid Kullanım Bozukluğu

Bağımlılık, beyinde ödül ve anti-ödül sistemleri arasında kurulmuş homeostatik dengenin kaymasına bağlıdır (22). Bağımlılık döngüsü 3 aşamadan oluşmaktadır. Bunlar aşırı tüketme/intoksikasyon, yoksunluk/olumsuz duygu durum ve uzaklaştırılamayan düşünce/beklentidir (23). Madde intoksikasyonu sırasında öfori gibi pozitif duygular, pozitif pekiştiricilerdir ve bağımlılığın erken döneminde madde kullanma olasılığını artırır (22,24). Kronik madde kullanımının bırakılması ile görülen yoksunluk belirtileri, fiziksel bağımlılık belirtileri ve negatif duygusal durumdur. Bu durum, duygu durumunu düzeltmek ve yoksunluk belirtilerini dengelemek için maddeye duyulan istek nedeniyle negatif pekiştirme ile ilişkilidir (22,23). Uzaklaştırılamayan düşünce aşamasında ise, maddeye aşırma madde arama davranışını indüklemektedir ve böylece depresme hızlanmaktadır. Maddeye aşırmanın, kesilmenin ilk birkaç haftasında giderek arttığı ve uzun bir süre yüksek kaldığı bilinmektedir. Bu habis döngüden kaçabilmek için, kesilme süresinin mümkünse yaşam boyu kadar uzun olması gereklidir (24). Bununla birlikte, madde kullanım bozukluğu tanısı alan bireylerin büyük kısmında depresme görülmektedir. Depresme, madde kullanım bozukluğunun tedavisinde karşılaşılan ana sorunlardan biridir. Depresme, remisyon sürecini takiben kontrolü kaybederek tedavi öncesi döneme benzer şekilde madde kullanmaya başlamaktır. Bağımlı bireylerde her depresme sürecinin birbirine benzediği düşünüldüğünden, depresmenin önlenmesinde (remisyonun uzatılabilmesinde) bu sürecin iyi anlaşılmasının önemli olduğu belirtilmektedir (25). Opoid kullanım bozukluğunda, diğer bağımlılık yapan maddelere göre depresme oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (26). Detoksifikasyon tedavisi gören opoid kullanım bozukluğu tanısı konmuş 109 bireyle yapılan bir çalışmada depresme oranının %91 olduğu ve bireylerin %59'unda ilk depresmenin birinci haftada görüldüğü rapor edilmiştir (27). Depresme, hastaların bireysel özelliklerine, maddeye ve çevresel belirleyicilere bağlı çok faktörlü bir durumdur. Stres yükünün artması aşırma ve depresme oranını arttırmaktadır. Benzer şiddetteki stres yüküne karşı madde kullanımına yönelme davranışı bireyler arası farklılıklar göstermektedir (28).

Opoid kullanım bozukluğu, tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada, 2016 yılında 26,8 milyon insana, opoid kullanım bozukluğu tanısı konduğu ve her yıl 100.000'den fazla insanın da aşırı dozdan öldüğü tahmin edilmektedir. Yasadışı opoid kullanımı, suç faaliyetlerine katılım, kötü yaşam standartları ile şiddete, kazalara, yaralanmalara ve intihara maruz kalma gibi durumları tetiklemektedir. Tüm bu çevresel faktörler, düzenli olarak yasadışı madde kullanımına bağlı ölüm riskinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu risk, detoksifikasyon tedavisi ve kontrollü bir ortamdan uzaklaşınca da artmaktadır. Bunun, opoid reseptörlerinin dışarıdan opoid alımı olmadan çalışmak için yeniden düzenlenmesi gerekliliği nedeniyle olduğu düşünülmektedir (29).

Opoid Kullanım Bozukluğunun Tedavisi

Her ne kadar opoid kullanım bozukluğu, kronik tekrarlayan bir hastalık olsa da, bireylerin yoksunluk

belirtilerinin üstesinden gelmelerine ve yasadışı opioid kullanımını azaltmalarına yardımcı olabilecek çeşitli farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler mevcuttur (5). Farmakolojik olmayan yaklaşımlar, 12-basamaklı bilişsel davranışçı grup terapisi programları şeklinde psikolojik tedaviyi hedeflerken, farmakolojik yaklaşımlar, metadon, buprenorfin ve uzun süre salınımlı intra müsküler naltrekson gibi ilaç yardımcı tedaviyi kullanmaktadır (2).

Opioid kullanım bozukluğunun ilaç yardımcı tedavisi genellikle bağımlılık yapan madde ile, opioid reseptörleri için yarışmaya dayanmaktadır. Bu yarışmanın mekanizmaları opioid reseptörünü bloke etmek ya da inaktive etmek (naltrekson) veya reseptörü aralıklı olarak (buprenorfin) ya da uzun süre etkili (metadon) bir madde ile aktive etmektir (17). Metadon ve buprenorfin/nalokson kombinasyonu, opioid bağımlı bireylerin sağlıkları üzerinde uzun dönemde olumlu etkileri gösterilen, FDA onaylı iki ilaçtır (14,30). Ayrıca, metadon ve buprenorfin günlük bir doz uygulandığında yeterince uzun süre etkisini gösteren ve eroin gibi kısa-süre etkili opioid kullanımında ortaya çıkan intoksikasyon ve yoksunluk döngülerini oluşturmeyen ilaçlardır (1).

Metadon, bir oral mü-opioid reseptör agonisti olup iyonotropik glutamat reseptörlerine de afinitesi vardır (5,30). Genellikle akut opioid yoksunluğunu ve kısmen de opioid kullanım bozukluğunu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Opioid kullanım bozukluğundaki tedavi etkinliğini araştıran meta-analizlerde, metadonun, farmakolojik olmayan uygulamalara (12-basamaklı bilişsel davranışçı grup terapisi programları şeklinde psikolojik tedaviyi hedefleyen yaklaşımlar) kıyasla anlamlı bir şekilde etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, metadonun opioid kullanım bozukluğu olan bireylerde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde kullanılan naltrekson, bir mü-opioid reseptör antagonistidir. Öforiye neden olmayan naltreksonun bağımlılık yapma potansiyeli çok düşüktür. Naltrekson, opioidlerin 24-36 saat etki etmesini engelleyerek, maddeden uzak durmayı sağlamaktadır. Naltrekson, tablet formunda oral olarak kullanılmaktadır. Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde, naltreksonu düzenli olarak her gün alabilecek hastalar için başlangıç dozunun 25 mg olması gerektiği daha sonra tam doz olan 50 mg ile tedaviye devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir (31). Uzun süre etkili olduğu için günde 1 kez alınması uygun görülmektedir. Naltreksonun, enjekte edilebilen ya da cilt altı formları da mevcuttur. Bu formların opioide aşermeyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (29). Hergün düzenli olarak oral naltrekson kullanamayacağı düşünülen madde kullanım sorunu olan bireylerde ise implant ya da enjekte edilebilen naltrekson önerilmektedir. Cilt altı implantları (765, 1000 ve 1860 mg) yaklaşık 3 ay etkili olabilmektedir. Bir ay etkili enjeksiyon formu 380 mg'lık olup ülkemizde kullanılmamaktadır (31).

Buprenorfin

Buprenorfin ilk kez 1966 yılında tebainden sentezlenmiştir (7). Başlangıçta analjezik olarak geliştirilen buprenorfin, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle opioid yoksunluk tedavisi için de iyi bir seçenektir (8,9,20). Buprenorfin alışılmadık bir farmakolojiye sahiptir. Mü-opioid reseptör agonisti ve delta – ve kappa-opioid reseptör antagonist olması yanı sıra nosiseptin reseptör (opioid reseptör-benzeri reseptör) agonistidir (5,7-9,20,30). Diğer mü-opioid reseptör agonistleri gibi ağrı kesici, solunum depresyonu, pupillanın daralması ve duyu durum değişikliklerine neden olmaktadır. Yüksek damar içi ve dil altı konsantrasyonlarında tavan etkisine sahiptir, ki bu nedenle güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir (8,9). İnsanlarda, tavan etkisi nedeniyle, 32 mg üzerinde dilaltı buprenorfin uygulaması mü-opioid reseptörüne agonist etki gösteremez. 16 mg dilaltı buprenorfin genellikle opioid kullanım bozukluğunda yaygın bir şekilde kullanılan dozdur. Pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan çalışmalarda, 10 hafta boyunca 2 mg, 16 mg ve 32 mg dil altı buprenorfin tedavisi alan hastalar takip edilmiş ve buprenorfinin doza-bağımlı olarak mü-opioid reseptör kullanılabilirliğini azalttığı bulunmuştur (20).

Buprenorfinin iki önemli özelliğinden biri, eroin ve metadon ile karşılaştırıldığında, yoksunluk belirti ve bulgularının daha az şiddetli görülmesidir. Diğer önemli özelliği ise, kısmi agonist etkisi sayesinde, opioide toleransı olmayan bireylerde yalnız başına uygulandığında ölümcül aşırı doz potansiyelinin düşük olmasıdır. Yoksunluk belirtilerini azaltmak amacıyla kullanılan buprenorfin diğer opioidlerin etkilerini de bloke etmektedir. Etki süresi 36 saate kadar uzayan etkili bir ilaçtır (5,8). Buprenorfin ile opioid kullanım bozukluğu tedavisinin, plaseboya göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (5). Buprenorfinin tek başına ve nalokson ile

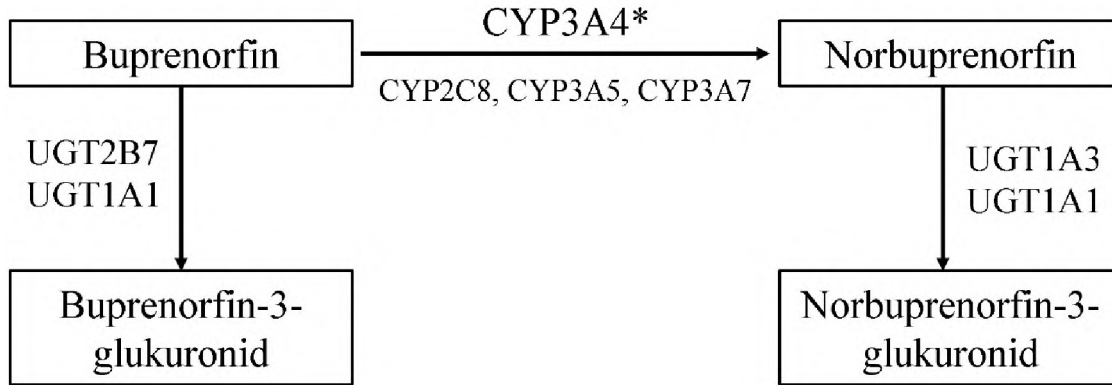
birlikte kullanımı, 2002 yılında FDA tarafından, eroin ve opioid kullanım bozukluğu tedavisinde kullanılmak için onaylanmıştır (20).

Farmakokinetiği

Buprenorfin, insanlarda büyük oranda metabolize olmaktadır. İdrar ile atılan metabolize olmamış buprenorfin miktarı neredeyse çok azdır (8). Daha önce elektron yakalama detektörü ile yapılan bir gaz kromatografisi çalışmasında, insan idrar ve feçes örneklerinde buprenorfin ve metaboliti norbuprenorfin belirlenmiştir. Verilen dozun, yaklaşık %10-30'unun başlıca konjuge metabolit olarak idrarla atıldığı rapor edilmiştir. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da elde edilmiştir (32,33).

Buprenorfinin, norbuprenorfine metabolizması başlangıçta inaktivasyon yolağı olarak kabul edilmiştir. Bu görüşe, sıçanlarda damar içi uygulandığında norbuprenorfinin analjezik etkisinin, buprenorfininkinin 50'de 1'i olarak tespit edilmesi neden olmuştur. Ancak, günümüzde buprenorfinin dealkilasyonu bir biyoaktivasyon yolağı olarak kabul edilmektedir. Norbuprenorfin, etkili bir opioid agonistidir ve mü-, delta- ve kappa-opioid reseptörlerine afinitesi yüksektir. Sıçanlarda, norbuprenorfinin doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olduğu ve buprenorfinden 10 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (8).

Buprenorfin, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Oral uygulandığında, neredeyse etkisizdir (%10-15). Bu nedenle, %50-60 biyoyararlanım ile dilaltı ya da bukkal film olarak uygulanmaktadır (7,9,20). Ayrıca, enjeksiyonu önlemek amacıyla 4:1 oranında ağızdan inaktif opioid reseptör antagonisti nalokson ile birlikte de kullanılmaktadır (8,20). Bu formülasyonda, naloksonun oral biyoyararlanımı sınırlı olduğu için, yoksunluğa yol açmamaktadır (20). Buprenorfin/nalokson kombinasyonu için kısa ürün bilgisinde yer alan doz aralığı 4 mg/1 mg ile 24 mg/6mg aralığındadır. Önerilen doz ise 16 mg/4 mg'dır. 24 mg/6mg aşan dozların klinik ek bir fayda sağlamadığı ifade edilmektedir (1).



Şekil 1. Buprenorfin ve metaboliti norbuprenorfinin biyotransformasyonu

Buprenorfin, CYP3A4 enziminin katalizörlüğünde başlıca dealkilasyon ile (%65) norbuprenorfine metabolize olmaktadır (1,7-9,20). Buprenorfin metabolizmasında CYP3A4 başlıca CYP450 enzimi olarak kabul edilse de, CYP2C8, CYP3A5 ve CYP3A7 enzimlerinin de buprenorfinin metabolizmasına katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34). Hem buprenorfin hem de metaboliti norbuprenorfin, UDP-glukuronozil transferaz (UGT) enzimi katalizörlüğünde glukuronidasyona uğramakta ve sırasıyla buprenorfin-3-glukuronid ile norbuprenorfin-3-glukuronid oluşmaktadır (7-9). Buprenorfin-3-glukuronid oluşumu başlıca UGT2B7 ve UGT1A1 enzimlerinin katalizörlüğünde, norbuprenorfin-3-glukuronid oluşumu ise başlıca UGT1A3 ve UGT1A1 enzimlerinin katalizörlüğünde gerçekleşmektedir (Şekil 1). Brown ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada hem buprenorfin-3-glukuronid hem de norbuprenorfin-3-glukuronidin reseptör bağlanma ve farmakolojik aktivitesi gösterilmiştir (8). Buprenorfin-3-glukuronidin, mü- ve delta-opioid reseptörlerine afinitesi varken, norbuprenorfin-3-glukuronidin kappa-opioid reseptörüne yüksek afinitesi vardır, ancak delta-opioid reseptörlerine afinitesi yoktur. Her iki glukuronid konjugatı, hayvanlarda ağır solunum depresyonu ve antinosisepsiyona neden olmaktadır. Glukuronid konjugatlarının, analjezi veya yan etkilerdeki

katkısı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte, genel görüş glukuronid metabolitlerinin buprenorfin farmakolojisindeki katkısının az olduğu yönündedir (7).

Buprenorfin, CYP3A4 enzimi ile metabolize olan diğer opioidlere kıyasla daha az ilaç-ilaç etkileşimlerine sahiptir. Karbamazepin ve rifampin gibi CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlar ise, klerensi arttırmakta ve ağrının kontrol edilmesinde güçlükler yol açmaktadır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün buprenorfinin plazma klerensini etkilemediği görülmüştür. Hem CYP3A4 ve hem de UGT1A1 enzimlerini inhibe eden atazanavir gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise, buprenorfin düzeyi artmaktadır. CYP3A4 enzimi bloke olduğunda, norbuprenorfin oluşmamaktadır ve buprenorfin glukuronidasyon yoluyla ile metabolize olmaktadır (7).

Farmakodinamiği

Farklı endojen ligandları olan 3 sınıf opioid reseptör bulunmaktadır. Bu reseptörlerden mü-opioid reseptörünün endojen ligandı beta-endorfin; delta-opioid reseptörünün ligandı enkefalin ve kappa-opioid reseptörünün ligandı da dinorfindir (18,19). Mü- ve delta-opioid reseptörlerinin, morfin ya da eroin gibi agonistleri ile aktivasyonu öforiye neden olurken ve oldukça pekiştirici iken, kappa opioid reseptörlerinin stimüle olması genellikle "tikindiricidir" (18). Genetik mutasyonlar, fonksiyonel olarak farklı fenotiplere neden olabilmektedir. Farmakodinamik genlerdeki polimorfizmler, ilacın hedef bölgedeki reseptörüne etki mekanizmasını değiştirebilir (1). Standart dozların, farklı genetik yapıya sahip bireylere uygulanması tedavinin başarısız olmasına ya da hayatı tehdit eden yan etkilerin görülmesine neden olabilir (35).

Buprenorfin, endojen opioid sistem reseptörlerini hedef alarak etki gösteren bir ilaçtır (34). Kısmi mü-opioid reseptör agonisti ve delta- ve kappa-opioid reseptör antagonisti olmasının yanı sıra nosiseptin reseptör (opioid reseptör-benzeri reseptör) agonistidir (5,8,9,20,30). Kısmi agonizm, etkili bir analjezik etkiye neden olurken, metadon ve diğer opioidlerde görülen solunum depresyonu riskini azaltmaktadır. Kappa-opioid reseptörleri üzerindeki etkileri nedeniyle, buprenorfinin antidepresan yararları olduğu ve bu nedenle de eşlik eden depresyonu olan opioid bağımlıları için daha bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (34).

Endojen opioid reseptörleri, yapısal ve fonksiyonel olarak birbirleri ile ilişkili olmakla birlikte, ligand afiniteleri ve hücresel dağılımları farklılık göstermektedir. Opioidlerin analjezi ve ödül gibi esas etkilerinde, başlıca mü-opioid reseptör aktivitesi sorumludur. Delta- ve kappa-opioid reseptörleri farklı biyolojik mekanizmalarla bu etkileri düzenlemektedir. Buprenorfin, bu üç opioid reseptörünün hepsi ile olan etkileşimi nedeniyle, opioid bazlı diğer ilaçlardan farklıdır. Bu nedenle, opioid reseptörlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarında meydana gelebilecek değişiklikler, madde kullanım bozukluğu ve bu reseptörlere agonist/antagonist ilaçların tedavi yanıtlarını etkileyebilir (34).

Farmakogenetik Çalışmalar

İlaçların klinik araştırma evresinde büyük örneklemelerde etkinlik ve toksisite değerlendirilmektedir. Ancak tedavi sürecinde hangi yan etkinin ortaya çıkacağı tam olarak ön görülemez. Tedavi yanıtlarındaki bireysel farklılık, ilaç metabolizması ya da hücresel ilaç hedeflerini kodlayan genlerdeki varyasyonlarla önemli ölçüde açıklanabilmektedir (35).

Sürdürüm tedavisi gören opioid kullanım bozukluğu tanılı bireylerde heterojen tedavi yanıtları görülmektedir ve bu tedavilerin bağımlıların %60-70'inde etkili olması, bireyler arasındaki farklılığın araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda, tedavi göre bağımlı bireyler arasında buprenorfin düzeylerinde farklılık olduğunu (36) ve buprenorfinin kararlı durum konsantrasyonunun, bireylerin %10'unda tedavi aralığında, %40'ında tedavi referans dozunun üzerinde ve %50'sinde de altında olduğunu bildirmektedir (37). Buprenorfin tedavisi alan bireylerde, tedavi yanıtlarındaki ve buprenorfin düzeylerindeki bu bireysel farklılığa, buprenorfin farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde rol oynayan enzim, reseptör ya da nörotransmitterleri kodlayan genlerdeki genetik varyasyonların neden olabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Polimorfizmlerin etkileri ve frekansları farklı popülasyonlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (38,39). Bu nedenle, aday genlerin etkilerinin kabul görmesi ve bireysel tedavi

protokollerinde yer alabilmesi için bağımsız araştırmacılar tarafından, farklı etnik kökene sahip bireylerde çalışmaların tekrarlanması ve benzer etkinin kanıtlanması önem arz etmektedir. Aşağıda şimdiye kadar buprenorfin düzeyi ya da tedavi yanıtlarında bireysel farklılığa neden olabilecek farmakogenlerle yapılan çalışmalardan bazıları özetlenmiştir.

Metabolizma

Yukarıda da bahsedildiği üzere, buprenorfin başlıca CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimlerdeki metabolizma durumlarını değiştiren polimorfizmler, buprenorfin dozunun ya da serum konsantrasyonunu etkileyen güçlü adaylardır (20). Hastaların CYP3A4 metabolizma fenotipleri tedavi yanıtlarını/sonuçlarını etkileyebilir. CYP3A4 zayıf metabolize edici fenotipe sahip hastalarda, normalden fazla plazma buprenorfin düzeyleri saptanabilir ve bu da istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Tersine, CYP3A4 ultra hızlı metabolizma fenotipine sahip bireylerde, serum buprenorfin düzeyi normalden daha düşük çıkabilir ve bu da opioid aşermesi ve/veya yoksunluk belirtileri gibi kendini gösterebilir. Dolayısıyla tedaviye başlamadan yapılacak farmakogenetik testler, klinisyene ilacın dozunun ayarlanmasında rehberlik edebilir. Ettienne ve arkadaşları, opioid kullanım bozukluğu için buprenorfin/nalokson tedavisi alan bir hastaya farmakogenetik test yapıldığını, hastanın CYP3A4*1/*1B genotipine sahip olduğunu ve tedavi etkinliği için daha yüksek dozda buprenorfin/nalokson kullanması gerektiğini rapor etmiştir (1). Ettienne ve arkadaşları ise, en az bir tane CYP3A4*1B aleli taşıyan hastalarda (çoğunlukla Afrikan-Amerikalı), CYP3A4*1 aleli taşıyan yabancı tip bireylere göre metabolizma oranının arttığını rapor etmiştir (2). Ameliyat sonrası (40) ve iskemi hastalarında (41) transdermal buprenorfin tedavisi gören hastalarla yapılan 2 farklı çalışmada UGT2B7 gen polimorfizmlerinin etkisi araştırılmış ve bu çalışmalardan birinde UGT2B7 802C>T polimorfizminin kötü analjezik yanıt ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (40). Dilaltı buprenorfin/nalokson tedavisi gören eroin kullanım bozukluğu tanılı bireylerde, plazma buprenorfin ve norbuprenorfin düzeylerine UGT2B7 rs7439366 ve rs7662029 gen polimorfizmlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, UGT2B7 rs7439366 CC veya rs7662029 GG genotipli bireylerde doz-normalize ve doz/kilo-normalize buprenorfin değerlerinin, sırasıyla CT ve AA genotipli bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (3).

Endojen Opioid Sistem

Endojen opioid sistem, mü-, delta- ve kappa-opioid reseptörleri ve bu reseptörlerin endojen ligandlarından oluşmaktadır ve ödül sisteminin düzenlenmesi, iyi hissetme, motivasyon ve bağımlılık davranışının gelişmesi gibi çeşitli süreçlerde rol oynamaktadır (42). Opioid reseptörleri OPRM1, OPRD1 ve OPRK1 genleri tarafından kodlanmaktadır. Literatürde, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda OPRM1 ve OPRD1 gen polimorfizmleri ile madde kullanım bozukluğu arasındaki ilişki gösterilmiş olsa da (43), OPRM1 ve OPRD1 varyantlarının buprenorfin tedavisine etkisini araştırılan sınırlı sayıda çalışmanın bulguları birbirleri ile çelişkilidir. Imai ve arkadaşları, tek doz intravenöz buprenorfin hidroklorür uygulanan 10 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada, OPRM1 rs1799971 gen polimorfizminin, buprenorfinin farmakolojik etkisinde farklılığa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4). Diğer taraftan, Crist ve arkadaşları buprenorfin ya da metadon tedavisi gören opioid bağımlıları ile yaptıkları çalışmada, farmakokinetik ve farmakodinamik ile ilişkili bazı genlerdeki polimorfizmlerin, tedavi dozu ve tedaviyi bırakma oranlarına etkisini araştırmışlardır. OPRM1 gen polimorfizmlerinden sadece rs1799971 (A118G) polimorfizminin etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da OPRM1 AG+GG genotipli bireylerde (%23,5) AA genotipli bireylere (%22,6) göre tedaviyi bırakma oranı daha yüksek bulunmuştur (5). Crist ve arkadaşları, benzer hasta grubu ile yaptıkları çalışmada, OPRM1 3'-UTR kodlanmayan bölgede bulunan rs10485058 polimorfizmi genotiplerine göre yapılacak metadon tedavisinin Avrupalı-Amerikan bireylerde daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buprenorfin tedavisi için genotipler arasında bir farklılık gözlenmemiştir (44).

Clarke ve arkadaşları, 24 haftalık bir dönemde metadon veya buprenorfin/nalokson tedavisi gören 582 Avrupalı-Amerikan bireyin tedavi yanıtları (idrarda opioid-pozitif test sayısı) ile bazı OPRD1 gen polimorfizmleri (rs1042114, rs678849, rs10753331, rs529520, rs581111, rs2234918) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışılan hiçbir SNP ile tedavi yanıtları arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak, kadın eroin bağımlılarında

OPRD1 rs581111 ve rs52920 varyantlarında tedavi yanıtının daha kötü olduğu belirlenmiştir (30). Crist ve arkadaşları, opioid kullanım bozukluğu için dil altı buprenorfin tedavisi gören Afrikalı-Amerikan (n=77) ve Avrupalı-Amerikan bireylerde (n=566), OPRD1 rs678849 gen polimorfizminin, opioid-pozitif idrar testi prevalansına etkisini araştırmışlar ve CC genotipine sahip Afrikalı-Amerikalı bireylerde, CT ve TT genotipli bireylere göre pozitif-opioid idrar testi sayısının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (5). Bu çalışma, yine Crist ve arkadaşları tarafından, bağımsız başka bir Afrikalı-Amerikan (n=55) popülasyonda tekrarlanmıştır. Önceki çalışma ile benzer sonuçlar elde edildiği için, OPRD1 rs678849 gen polimorfizminin iyi bir farmakogenetik belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (45). Bu polimorfizmin, buprenorfin tedavi yanıtına etkisi Avrupalı-Amerikan bireylerde de tespit edilmiş ve çalışma sonuçlarının tekrarlanması gerektiği vurgulanmıştır (46).

Yaşam boyu en az bir kez major depresif bozukluk tanısı almış olanların %18'inde madde kullanım bozukluğu saptanmıştır (17). Epidemiyolojik çalışmalarda bağımlılık ve depresyon arasındaki bu komorbitede gösterilmiştir (19). Bu nedenle, özellikle eşlik eden depresyonu olan bağımlı bireylerde buprenorfinin kappa-opioid reseptörlerindeki antagonistik etkisi nedeniyle, depresyonu da tedavi edebileceği düşünülmektedir (21). Kappa-opioid reseptörleri, dopamin salınımını düzenleyen dopaminerjik nöronlarda bulunmaktadır. Dopaminerjik sistem, ödül, duygu durumu ve davranışla ilgili sinyal yolları ile bağlantılıdır. Kappa-reseptör agonistleri, dopamin salınımını durdurmakta ve bu da stres ve disforiyi tetiklemektedir. Aşırı stres de madde arama davranışını pekiştirebilmektedir. Buprenorfin tedavisiyle ise kappa-opioid reseptörleri antagonize edilmektedir. Böylece nükleus akübensteki dopamin düzeyi normal düzeye gelmekte ve duygu durumu ile dürtüsel davranış eğilimi düzeltilmektedir (21). Şimdiye kadar sadece bir çalışmada OPRK1 gen polimorfizmlerinin (36G>T, rs1051660) buprenorfin tedavisindeki etkisi araştırılmıştır (47). Batı Avrupalı eroin bağımlılarının (n=107) dahil olduğu bu çalışmada, depresme veya tedavinin tamamlanması gibi klinik yanıtlarına göre bireyler tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında OPRK1 rs1051660 polimorfizmi açısından farklılık görülmemiştir. Bu sonucun, çalışmadaki birey sayısının az olması ve TT genotip frekansının düşük olması nedeniyle olabileceği rapor edilmiştir. Bu nedenle, başka OPRK1 gen polimorfizmlerinin de dahil edildiği çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Literatürde dopaminerjik farmakojenlerle, buprenorfin tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Büyük bir kısmı Avrupa kökenli Avusturyalı bireylerden oluşan bir çalışmada, D2-reseptör geni (DRD2) TaqIAI polimorfizmi ile buprenorfin dozu ya da tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (48). Gerra ve arkadaşları, dopamin taşıyıcı proteinini kodlayan DAT1 genindeki farklı alellerin buprenorfin tedavisi üzerindeki etkisini de araştırmış ve 11-tekrar aleli taşıyan tüm bireylerin tedaviyi herhangi önemli bir rahatsızlık olmadan tamamlayabildiği görülmüştür (47).

Yan etkiler

Genetik varyasyonlar, bireyler arasında görülen yan etki farklılığına da neden olabilir. Çeşitli farmakojenlerle metadon tedavisine bağlı oluşabilecek yan etkiler arasındaki ilişki farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Buprenorfin yan etkisi ile yapılmış sadece bir çalışmaya rastlanılmıştır. Muriel ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmaya, kanser dışındaki nedenlerle kronik ağrısı olan ve bu nedenle buprenorfin alan bireyler dahil edilmiştir. OPRM1 A118G polimorfizmi AA genotipi ile mide bulantısı ve gastrointestinal yan etkiler; OPRD1 rs2234918 polimorfizmi CT genotipi ile daha az seksüel disfonksiyon; COMT rs4680 polimorfizmi AA genotipi ile kusma; ARRB2 rs1045280 polimorfizmi CC/CT genotipleri ile cilt kuruluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ABCB1 varyantları ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (13). ATP bağımlı ABC taşıyıcı süper ailesi, birçok farmakolojik ajanında dahil olduğu ksenobiyotiklerin hücreden dışarı taşınmasında önemli bir rol oynarlar. ABCB1 pompasının substrat özgüllüğü oldukça geniştir. Norbuprenorfinin de dahil olduğu birçok maddeye afinitisi vardır ve çoklu-ilaç direncinde ve kan beyin bariyerinde önemli bir role sahiptir. Liao ve arkadaşları farelerle yaptıkları bir çalışmada, yabanıl tip ve abcb1a/1b knockout farelere norbuprenorfin uygulandığında, anne farelerde norbuprenorfin düzeyinin zamanla arttığını ve bu artışın knockout farelerde uygulamadan 4 saat sonra anlamlı bir şekilde arttığını göstermişlerdir (49). Bununla birlikte, opioid kullanım bozukluğu tanısı konmuş ve buprenorfin ile tedavi edilen bireylerde yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Sonuç

Buprenorfin etken maddesi her ne kadar opioid kullanım bozukluğu tanılı bireylerde faydalı olsa da, genetik varyasyonlar bu ilacın potansiyel faydasını ve yan etkilerini değiştirebilmektedir. Buna bağlı olarak, bu hastalarda maddeye aşırma, tedaviden uzaklaşma ya da depresme (yasa dışı opioid kullanımının tekrar başlaması) görülebilmektedir. Dolayısıyla, opioid kullanım bozukluğu tedavisinde buprenorfin dozunun bireyselleştirilebilmesi ve buprenorfin dozu ile etkinlik arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ettienne EB, Chapman E, Maneno M, et al. Pharmacogenomics-guided policy in opioid use disorder (OUD) management: an ethnically-diverse case-based approach. *Addict Behav Rep* 2017; 6: 8–14.
2. Ettienne EB, Ofoegbu A, Maneno MK, et al. Pharmacogenomics and opioid use disorder: clinical decision support in an African American cohort. *J Natl Med Assoc* 2019; 111(6): 674-681.
3. Kaya-Akyüzlü D, Özkan-Kotiloğlu S, Bal C, et al. Effects of UGT2B7 rs7662029 and rs7439366 polymorphisms on sublingual buprenorphine metabolism in heroin addicts: an improved PCR-RFLP assay for the detection of rs7662029 polymorphism. *Environ Toxicol Pharmacol* 2022; 94: 103902.
4. Imai H, Morita M, Morita H, et al. The μ -opioid receptor gene polymorphism 118A>G weakens the pharmacological action of buprenorphine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020; 58(11): 626-633.
5. Crist RC, Clarke TK, Ang A, et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(10): 2003-2010.
6. U.S. Food and Drug Administration, 2002. Center for Drug Evaluation and Research. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020733s007s008lbl.pdf. (Accessed 15.12.2021)
7. Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating chronic pain: an overview of clinical studies centered on the buprenorphine option. *Drugs* 2018; 78(12): 1211–1228.
8. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology* 2011; 115(6): 1251–1260.
9. Fihlman M, Hemmälä T, Hagelberg NM, et al. Voriconazole greatly increases the exposure to oral buprenorphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(12): 1615-1622.
10. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6): 668-681.
11. Peng S, Jiang H, Du J, et al. Methadone dosage and plasma levels, SNPs of OPRM1 gene and age of first drug use were associated with outcomes of methadone maintenance treatment. *Front Genet* 2018; 9: 450.
12. Kaya-Akyüzlü D, Özkan-Kotiloğlu S, Bal C, et al. Sublingual buprenorphine/naloxone treatment is not affected by OPRM1 A118G and BDNF Va66Met polymorphisms, but alters the plasma beta-endorphin and BDNF levels in individuals with opioid use disorder. *Environ Toxicol Pharmacol* 2022; 95: 103979.
13. Muriel J, Margarit C, Planelles B, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1425(1): 82-93.
14. Kreek MJ, Reed B, Butelman ER. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Sci Adv* 2019; 5(10): eaax9140.
15. Welsch L, Bailly J, Darcq E, Kieffer BL. The negative affect of protracted opioid abstinence: progress and perspectives from rodent models. *Biol Psychiatry* 2020; 87(1): 54-63.
16. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 2012; 6(1): 11-16.
17. Mysels D. The kappa-opiate receptor impacts the pathophysiology and behavior of substance use. *Am J Addict* 2009; 18(4): 272–276.
18. Karkhanis A, Holleran KM, Jones SR. Dynorphin/kappa opioid receptor signaling in preclinical models of alcohol, drug, and food addiction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 136: 53-88.
19. Lalanne L, Ayranci G, Kieffer BL, Lutz PE. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front Psychiatry* 2014; 5: 170.
20. Borg L, Buonora M, Butelman ER, et al. The Pharmacology of Opioids. Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R (editors). 5. Baski, Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014:135-50.
21. Avrupa Uyğurucu Raporu 2019. <https://doi.org/doi/10.2810/760305> (28 Haziran 2019'da ulaşıldı.)

22. Kakko J, Alho H, Baldacchino A, et al. Craving in opioid use disorder: from neurobiology to clinical practice. *Front Psychiatry* 2019; 10: 592.
23. Wang YH, Sun JF, Tao YM, et al. The role of kappa-opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(9): 1065-1070.
24. Lutz PE, Ayranci G, Chu-Sin-Chung P, et al. Distinct mu, delta, and kappa opioid receptor mechanisms underlie low sociability and depressive-like behaviors during heroin abstinence. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(11): 2694-2705.
25. Yılmaz A, Can Y, Bozkurt M, Evren C. Alkol ve madde bağımlılığında remisyon ve depresme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2014; 6(3): 243-256.
26. Kadam M, Sinha A, Nimkar S, et al. A comparative study of factors associated with relapse in alcohol dependence and opioid dependence. *Indian J Psychol Med* 2017; 39(5): 627-633.
27. Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Ir Med J* 2010; 103(6): 176-179.
28. Xu K, Seo D, Hodgkinson C, et al. A variant on the kappa opioid receptor gene (OPRK1) is associated with stress response and related drug craving, limbic brain activation and cocaine relapse risk. *Transl Psychiatry* 2013; 3(8): e292.
29. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 3.
30. Clarke TK, Crist RC, Ang A, et al. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European American females. *Pharmacogenomics J* 2014; 14(3): 303-308.
31. Evren C, Karadağ F. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Tedavi ve İzlem Klinik Protokolü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022.
32. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D, et al. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos* 1984; 12(5): 577-581.
33. Walter DS, Inturrisi CE. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of buprenorphine in animals and humans. Cowan A, Lewis JW (editors). *Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss; 1995. 113-135.
34. Seguí HA, Melin K, Quiñones DS, Duconge J. A review of the pharmacogenomics of buprenorphine for the treatment of opioid use disorder. *J Transl Genet Genom* 2020; 4: 263-277.
35. Yiannakopoulou, E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications. *Int J Genomics* 2015; 2015: 368979.
36. Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG, Pakes J. Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55(1-2): 157-163.
37. Laib AK, Böttcher M, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Therapeutic drug-monitoring for opiate-dependent patients receiving buprenorphine for substitution. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: A32.
38. Weber WW. Populations and genetic polymorphisms. *Mol Diagn* 1999; 4(4): 299-307.
39. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33(7): 884-887.
40. Sastre JA, Varela G, López M, et al. Influence of uridine diphosphate-glucuronyltransferase 2b7 (UGT2B7) variants on postoperative buprenorphine analgesia. *Pain Pract* 2015; 15(1): 22-30.
41. Blanco F, Muriel C, Labrador J, et al. Influence of UGT2B7, CYP3A4, and OPRM1 gene polymorphisms on transdermal buprenorphine pain control in patients with critical lower limb ischemia awaiting revascularization. *Pain Pract* 2016; 16(7): 842-849.
42. Taqi MM, Faisal M, Zaman H. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches. *Pharmacogenomics Pers Med* 2019; 12: 361-368.
43. Beer B, Erb R, Pavlic M, et al. Association of polymorphisms in pharmacogenetic candidate genes (OPRD1, GAL, ABCB1, OPRM1) with opioid dependence in European population: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8(9): e75359.
44. Crist RC, Doyle GA, Nelson EC, et al. A polymorphism in the OPRM1 3'-untranslated region is associated with methadone efficacy in treating opioid dependence. *Pharmacogenomics J* 2018; 18(1): 173-179.
45. Crist RC, Phillips KA, Furnari MA, et al. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African-Americans with opioid use disorder. *Pharmacogenomics J* 2019; 19(3): 260-268.
46. Kranzler HR, Lynch KG, Crist RC, et al. A delta-opioid receptor gene polymorphism moderates the therapeutic response to extended-release buprenorphine in opioid use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24(2): 89-96.
47. Gerra G, Somaini L, Leonardi C, et al. Association between gene variants and response to buprenorphine maintenance treatment. *Psychiatry Res* 2014; 215(1): 202-207.

48. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. Drug Metab Dispos 2005; 33: 689-695.
49. Liao MZ, Gao C, Shireman LM, et al. P-gp/ABCB1 exerts differential impacts on brain and fetal exposure to norbuprenorphine. Pharmacol Res 2017; 119: 61-71.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır

Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kuruldan etik onaya gerek bulunmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: All authors met all criteria recommended by ICMJE for being an author

Ethical Approval: There is no need to obtain ethical approval from the relevant Ethics Committee for this study..

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support