

# Opiooid Kullanım Bozukluklarında İmmünoterapi

## Immunotherapy in Opioid Use Disorders

Bahadır Geniş<sup>1</sup>, Muhammed Hakan Aksu<sup>2</sup>, Zehra Arkan<sup>3</sup>

### Öz

Opiooid kullanım bozuklukları dünya çapında ölümcül bir sorundur. Farmakolojik tedaviler yoksunluk için etkilidir, ancak bağımlılığın tedavisinde yetersiz kalmaktadır. İmmünoterapi, opiooid kullanım bozukluklarında umut verici bir tedavi yöntemidir. İmmünoterapi, antikorlarla maddeleri tespit etmeyi ve yakalamayı amaçlamaktadır. Maddelere karşı üretilen spesifik antikorlar psikoaktif bir maddeye bağlanır ve kan / beyin bariyerinden geçmelerini önler. Kan beyin bariyerini geçemeyen psikoaktif madde hem öfori etkisini hem de solunum depresyonu gibi yan etkilerini ortaya koyamayacaktır. Klinik öncesi çalışmalar etkinlik ve güvenilirlik açısından kısmen yeterlidir. Bununla birlikte, aşılardan sonra uzun süreli yüksek antikor seviyeleri elde edilememiştir. Klinik araştırma düzeyine ulaşmış olan opiooid aşılardan ilgili çalışma sayısı çok düşüktür. Aşıların etkinliğini artırma çabaları devam etmektedir. Bu çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmasına rağmen aşılamada bazı zorluklar bulunmaktadır. Aşı gelişiminin mali yükü, opiooid bağımlılarında çoklu maddelerin kullanımı, opiooidlerin bağışıklık sistemi baskılanması ve opiooid saflık derecesindeki değişiklikler bunlardan bazılarıdır. Tüm bu zorluklara rağmen, immünoterapi araştırmacıların ve hastaların umutla bekledikleri tedavidir.

**Anahtar sözcükler:** Opiooid bağımlılığı, morfin, eroin, aşı, antikor, immünoterapi

### Abstract

Opioid use disorders are a deadly problem worldwide. Pharmacological therapies are effective for abstinence but remain inadequate in the treatment of addiction. Immunotherapy is a promising treatment modality in opioid use disorders. Immunotherapy aims to detect and capture substances by antibodies. Specific antibodies generated against substances bind a psychoactive substance and prevent them from passing through the blood/brain barrier. The psychoactive substance, which cannot pass through the blood brain barrier, will not be able to reveal both the euphoria effect and its side effects such as respiratory depression. Pre-clinical studies are partially sufficient in terms of effectiveness and reliability. However, long term high antibody levels could not be obtained in the blood following the vaccinations. The number of studies on opioid vaccines that have reached the clinical research level is very low. Thus, the effect of matter in the brain is prevented from occurring. Although effective results were obtained in preclinical studies, long-term high antibody levels could not be achieved in the blood. The number of studies that have reached the level of clinical research is insufficient. Efforts to increase the effectiveness of vaccines are ongoing. Although positive results are obtained in these studies, there are some difficulties vaccination studies. The financial burden of vaccine development, the use of multiple substances in opioid dependents, immune system suppression by the opioids, and changes in the degree of opioid purity are some of them. Despite all these difficulties, immunotherapy is the treatment that the researchers and patients expect with hope.

**Keywords:** Opioid addiction, morphine, heroin, vaccine, antibody, immunotherapy

<sup>1</sup> Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup> Bartın Devlet Hastanesi, Bartın, Türkiye

<sup>3</sup> Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

✉ Muhammed Hakan Aksu, Bartın Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bartın, Türkiye  
mhknks@gmail.com | 0000-0003-2930-5337

Received/Geliş tarihi: 15.06.2020 | Kabul tarihi/Accepted: 05.09.2020 | Çevrimiçi yayın/Published online: 25.12.2020

**BİRLEŞMİŞ MİLLETLER** Uyuşturucu ve Suç Ofisi (2018), 15-64 yaş arasındaki küresel nüfusun yaklaşık yüzde 5,6'sının (275 milyon insan), 2016 yılında en az bir kez yasa dışı madde kullandığını belirtmiştir. Alkol ve sigara dışındaki Diğer Psikoaktif Maddeleri (DPM) kullanan 31 milyon insanın ise madde kullanım bozukluğu vardır. Opioidlere bağlı ölümler, madde kullanım bozuklukları kaynaklı ölümlerin yüzde 76'sını oluşturmaktadır (WHO 2018). Bu oran opioidlerin tüm maddeler içindeki en ölümcül madde olduğunu göstermektedir. Opioidler sadece psikoaktif bir madde olarak değil, aynı zamanda ağrı kesici bir ilaç olarak da kullanılmaktadır. Dünya çapında, reçeteli opioid analjezik kullanımı 2001-2013 yılları arasında iki katından daha fazla artmıştır (Berterame ve ark. 2016). Çalışmalar opioid ağrı kesicilerin kötüye kullanılmasının eroin kötüye kullanımını başlatmak için en güçlü risk faktörü olduğunu göstermiştir (Compton ve ark. 2016). Tüm bu veriler göstermektedir ki opioid bağımlılığı dünya çapında giderek artan bir sorundur.

Bağımlılıklar, kronik ve yineleyen bir hastalık sürecini içerir (Xiaoshan ve ark. 2020). Bağımlılıklarda kullanılan mevcut tedavilerde birçok zorlukla karşılaşılmasının yanı sıra yineleme oranlarının da oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Campa ve ark. 2017). Yineleme oranlarının artması opioidlerin uzun süreli kullanılması anlamına gelir. Uzun süreli opioid kullanımı ise fiziksel, zihinsel, sosyal ve bilişsel işlev bozukluklarına neden olmaktadır (WHO 2018). Bellek işleme, planlama, dürtü kontrolü ve karar verme gibi yürütücü işlev bozuklukları en sık görülen bilişsel işlev bozukluklarıdır (Ornstein ve ark. 2000, Fernandez-Serrano ve ark. 2011). Bazı çalışmalar opioid kullanımı durdurulduktan sonra işlevlerin kısmen geri döndüğünü gösterse bile yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda kalıcı bilişsel ve zihinsel bozukluklar oluşturmaktadır (Fernandez-Serrano ve ark. 2011, Koparal ve ark. 2020). İmmünoterapi, klinik öncesi çalışmalarda bağımlılıklarla ilgili yeni bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (Baruffaldi ve ark. 2018).

Opioidler, zararlı duyuşal girdileri işleme ve kontrol etme, hormonların homeostazisi, analjezi ve bağışıklık sistemi olmak üzere birçok vücut fonksiyonu üzerinde oldukça önemli işleve sahiptir. Endojen opioidler  $\beta$ -endorfin, enkefalin ve dinorfini içermektedir (Uyar ve Eyigör 2008). Bu opioidlere ek olarak başta analjezi ve bağımlılık tedavisinde kullanılan opioid içerikli ilaçlar da vardır (Holden ve ark. 2005). Hem endojen opioidler hem de opioid içerikli ilaçlar bağışıklık sistemi üzerine oldukça önemli etkileri vardır (Boland ve Pockley 2018). Opioid reseptörleri, çeşitli bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde yer alır. Bu reseptörler ile opioidler arasındaki etkileşim sonucunda bağışıklık yanıtının değiştiği veya bağışıklık yanıtının baskılandığı ileri sürülmektedir (Boland ve Pockley 2018, Khosrow-Khavar ve ark. 2019).

Bu çalışmada, opioid bağımlılığında güncel ilaç tedavilerinin etkinliği, opioidlere karşı geliştirilen aşı tedavileri, aşılarıdaki etkinlik artırma çalışmaları ve aşı tedavileri ile ilgili zorluklar tartışılacaktır.

## Güncel ilaç tedavilerinin etkinliği ve yan etkileri

Bağımlılık genellikle farmakoterapi ve psikoterapi birlikteliğiyle tedavi edilir (Uğurlu ve ark. 2012). Bu tür tedavilerin etkileri kısmen başarılı olsa da tatmin edici olmayabilir

(Yılmaz ve ark. 2014). Pek çok uyarıcı madde, doğrudan tanımlanmış bir kemoreseptörü hedeflememektedir. Uyarıcı olan maddeler başta nukleus akumbens olmak üzere diğer ödül merkezlerinde bulunan dopamin, norepinefrin ve serotonin'in sinaptik aralıktaki miktarını arttırmak için taşıyıcılar üzerine etki etmektedir (Hahn ve ark. 2011). Bundan dolayı, reseptör antagonistleri ile başarılı tedavi sonuçları elde etmek zor olmaktadır (Uğurlu ve ark. 2012, Yılmaz ve ark. 2014).

Opioid kullanım bozukluğu için onaylanan farmakolojik ajanlar opioid agonistlerini (örn., metadon ve buprenorfin) ve opioid antagonistlerini (örn., nalokson ve naltrekson) içerir. Opioid agonistleri, eroin ve yasadışı opioid kullanımı olanlarda detoksifikasyon için kullanılmaktadır (Evren ve ark. 2000). Opioid antagonistleri ise isteğin (craving) azaltılması ve nüks önleme için kullanılmaktadır (Kulaksızoğlu ve ark. 2019).

Her iki tedavi türü maddeden uzak kalma (abstinence) için faydalıdır (Tellioglu 2010, Evren 2019). Bununla birlikte bazı yan etkileri olabilmektedir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, kabızlık, uykusuzluk, asteni, somnolans, bulantı, denge sorunları, terleme ve libido azalmasıdır. Karaciğer enzimlerinde yükselme de diğer sorunlardan birisidir (Evren 2019). Bununla birlikte, metadon ve buprenorfin kötüye kullanılma potansiyeline sahiptir ve aşırı dozlarda solunum depresyonu gibi ölümcül riskleri vardır (Bell ve ark. 2009). Metadonun aşırı dozdan kaynaklı ölümünün buprenorfine göre daha sık olduğu bildirilmektedir (Bell ve ark. 2009). Opioid antagonistlerinden naltrekson, yoksunluk tedavisi sonrasında idame tedavide kullanılan tedavi seçeneklerinden birisidir (Kulaksızoğlu ve ark. 2019). Her on hastanın birinde enerji kaybı, uyku sorunları, kaygı artışı, bulantı, kusma, eklem/kas ağrıları, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi yan etkilerin gözlemlendiği bildirilmektedir (Evren 2019, Uğurlu ve ark. 2012). Naltrekson tedavisi ile ilgili en önemli sorunlardan birisi, naltrekson ile tedavi edilen hastaların opioid kullanımına geri döndüğünde aşırı dozdan kaynaklı ölüm riskinin artmasıdır (Darke ve ark. 2019). Hastalar antagonist etkiyi aşmak için opioid kullanım dozunu artırır. Bu da istenmeyen intoksikasyon durumları ve ölüm riski oluşturur. Geçmiş yıllarda yapılmış çalışmalarda, naltreksonun endojen opioid ve hormon dengesi üzerinde bozulmalara neden olduğu öne sürülmüştür (Crowley ve ark. 1985; Kosten ve ark. 1986). Ayık kalma süresi yaklaşık olarak bir yıldan dört yıla kadar değişen olan küçük bir örneklem grubunu içeren prospektif bir çalışmada ise naltrekson kullanan hastalarda önemli ölçüde disfori geliştiğini bildirmişlerdir (Crowley ve ark. 1985).

Bu dezavantajlar göz önüne alındığında, opioid kullanım bozukluğu için immünoterapi, uzun süreli opioid kullanımını azaltmak için bir yol olabilir ve ilaçlara göre daha az yan etki riski taşımaktadır (Kosten ve ark. 2002, Maurer ve ark. 2005, Cornuz ve ark. 2008). İmmünoterapide temel amaç, kullanılan psikoaktif maddelerin antijen olarak tanınmasını ve antikorlar tarafından yakalanmasını içerir (Wainer ve ark. 1973, Bonese ve ark. 1974). Maddelere karşı oluşturulan özgül antikorlar, psikoaktif maddeyi bağlanarak bunların kan/beyin bariyerinden geçmesini önler. Böylece maddenin beyinde yarattığı ödül etkisi ve olası yan etkiler engellenir (Li ve ark. 2015). Madde kullanılmasına rağmen öfori etkisinin oluşmaması bağımlılığın tedavisini önemli derecede kolaylaştıracağı düşünülmektedir (Kosten ve Owens 2005, Shen ve Kosten 2011). Bu tedavinin en önemli

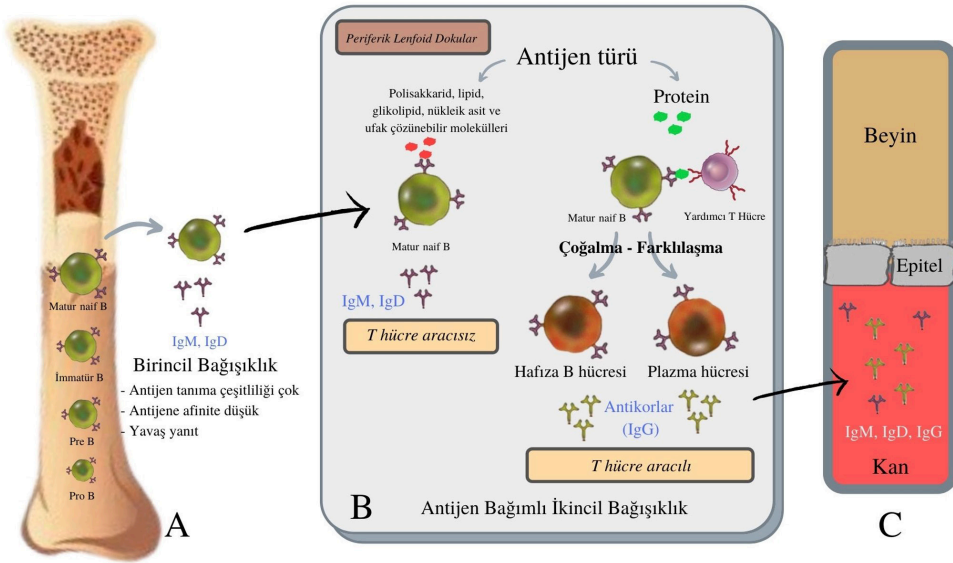
avantajı, farmakoterapi sırasında genellikle ortaya çıkan, merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilerin olmamasıdır (Anton ve Leff 2006, Li ve ark. 2011). Çünkü antikor tarafından yakalanan psikoaktif madde beyne geçemez ya da çok az geçer. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, psikoaktif maddelere karşı geliştirilen aşularının olumlu bir güvenlik profili sunduğunu ortaya koymaktadır (Kosten ve ark. 2002, Maurer ve ark. 2005, Cornuz ve ark. 2008). Bu etkileriyle immünoterapi oldukça umut verici bir tedavi yaklaşımı olarak gözükmektedir.

## Humoral bağışıklık sisteminin genel özellikleri

Humoral bağışıklık sistemi, B hücreleri tarafından oluşturulan antikorlarla oluşturulur. Antikorların hedefi hücre dışı antijenlerdir. Antikorlar, bu antijenlere bağlandıktan sonra onları nötralize etme veya elimine etme görevleri vardır (Abbas ve ark. 2012, Durmaz 2013). B hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması antijenden bağımsız olarak kemik iliğinde yaklaşık 2-3 gün içinde gerçekleşir (Delves ve Roitt 2000a). Antijenle hiç karşılaşmamış B hücrelerinin (Matür naif) reseptörleri IgM ve IgD molekülleridir. Bu yüzey antikorlarının antijen özgüllüğü son derece fazla olup  $10^7$ - $10^{11}$  çeşit farklı antijeni tanıyabilecek donanımdadır (de Souza ve ark. 2010). Bu matür naif B hücrelerinin oluşturduğu bağışıklık birincil bağışıklık yanıtıdır. Bu bağışıklık sisteminin birkaç hafta içinde oluşan yavaş bir yanıtı vardır. Çok çeşitli antijenlere karşı afinitesi düşük olan antikorları üretir (Delves ve Roitt 2000b).

Olgunlaşmış matür naif B hücrelerinin bir kısmı periferik lenfoid dokulara göç ederek antijen bağımlı olan ikincil bağışıklık sisteminde yer alırlar. Bu hücreler antijeni tanıyabilir ancak antikor üretemezler. Antikor üretilmeleri için etkinleştirilmeleri (Yardımcı T hücre aracılı veya aracısız) gereklidir (Mesquita Júnior et al. 2010). B hücre antijen reseptörleri, polisakkarid, lipid, glikolipid, nükleik asit ve ufac çözünbilir molekülleri tanıyabilmektedir (Ollila ve Vihinen 2005). Bu ürünler, T hücre bağımsız olarak bir şekilde B hücrelerini uyarır ve antikor üretimine yol açarlar. Ancak protein içerikli antijenlerin tanınabilmesi için CD4+ T hücresinin (Yardımcı T Hücre) yardımı gereklidir. T hücre aracılı sıvısal bağışıklık yanıtın erken aşaması, birincil foliküller ile T hücreden zengin bölgelerin sınırında gerçekleşirken, geç aşaması ise ikincil lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde gerçekleşir (Mesquita Júnior ve ark. 2010; Durmaz 2013).

Yardımcı T hücrelerine dentritik hücreler tarafından protein içerikli antijen sunulur (Yılmaz Göler et al. 2015). Bu antijen sunulmuş T hücreleri ve hazır haldeki B hücreleri birbirini bulduğunda, protein antijen endozomal veziküller ile hücre içine alınır. Bu protein antijenler bir dizi işlemde geçirildikten sonra yardımcı T hücresi ve B hücresi arasında çeşitli etkileşimler olur (Cambier ve Getahun 2010). Bu etkileşimlerden sonra B hücrelerinde çoğalma (proliferasyon), farklılaşma (diferansiasyon), antikor üretimi, ağır zincir izotop/sınıf değişimi ve hafıza hücre oluşumu gibi etkinleşme basamakları uyarılır (Ollila ve Vihinen 2005). Bununla birlikte etkin yardımcı T hücrelerinden salınan IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 sitokinleri B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını sağlar. Çoğalan B hücrelerinin bir kısmı aktif antikor salınan efektör B hücrelerine dönüşürken bir kısmı hafıza B hücrelerine dönüşür (Abbas ve ark. 2012). Bağışıklık sistemindeki bu değişim ve gelişim süreçleri Şekil

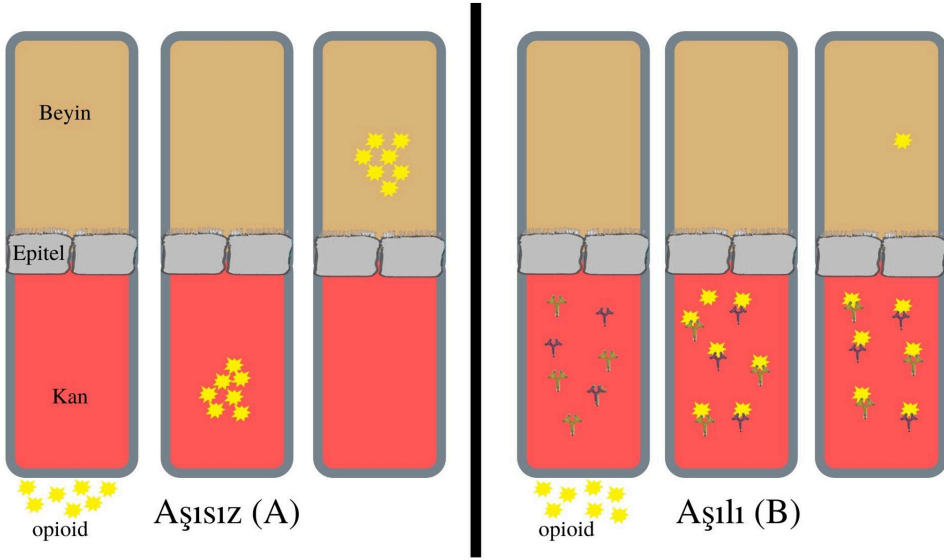


### Şekil 1. Humoral Bağışıklık sistemi ve antikor gelişimi

(A) B lenfositin kemik iliğindeki gelişimi, Kemik iliğinde gelişen matur naif B hücresi birincil bağışıklıkta görev alır. (B) Antijen bağımlı ikincil Bağışıklık, Periferik lenfoid dokuya göç eden B lenfositler antijenler aracı ya da aracsız olarak karşılaşır. T hücre aracsız karşılaşmada IgM ve IgD oluşurken, T hücre aracılı karşılaşmada IgG oluşur. (C) Kan Beyin Bariyeri, B lenfositlerin antijenlerle karşılaşması sonucunda oluşan antikorlar (IgM, IgD, IgG) dolaşımında yer alır.

1'de gösterilmiştir.

Madde kullanım bozukluklarında hedeflenen immünoterapi yöntemi, diğer enfeksiyöz (tüberküloz, kızamık, boğmaca vb.) hastalıklardaki tedavilere genel olarak benzerdir (Anton ve Leff 2006, Li ve ark. 2011). Ancak bazı küçük farklılıklar vardır. Psikoaktif amaçlı kullanılan maddelerin boyutları oldukça küçüktürler (Pravetoni ve Comer 2019). Bundan dolayı rahatlıkla kan beyin bariyerini aşabilmekte ve santral sinir sistemini etkilemektedirler. Küçük olmaları bu maddelere karşı bağışıklık yanıtının oluşmasını zorlaştırmaktadır (Pravetoni 2016). Enfeksiyöz ajanlara karşı geliştirilen aşılar, bu ajanların en çok antikor üretilebilecek kısımları (kapsül, toksin vb.) kullanılmaktadır (Anton ve Leff 2006). Bu kısımlar büyüklüklerinden dolayı bağışıklık sistemi tarafından hızlıca tanınabilmektedirler. Psikoaktif maddelere karşı geliştirilen aşılar, aşıların etkinliğini ve bağışıklık süresini arttırmak için diğer aşılar etkinliği gösterilmiş büyük immünojenik proteinlerle (tetanoz toksini, kolera toksini vb.) konjugasyon hedeflenmiştir (Anton ve Leff 2006, Li ve ark. 2011, Pravetoni ve Comer 2019). Bu işlemler sayesinde psikoaktif maddeler kan beyin bariyerinin geçememekte ve dolaşımında daha uzun süre yer almaktadır. Bu da alınan maddelere karşı antikor üretimini arttırmaktadır (Kosten ve ark. 2014). Periferik dolaşımında olan opioidler üretilen antikorlar tarafından yakalanır ve fagositler (monosit, makrofaj) tarafından fagositoza uğratılır. Fagositoz sırasında haptene kombine edilmiş opioidlerin antijenik özellik taşıyan bir kısmı makrofajlar aracılığı ile diğer lenfositlere sunulur. Bu şekilde lenfositlerin aktivasyonu ve antikor üretimi güçlendirilmiş olur (Ollila ve Vihinen



### Şekil 2. Aşılı ve aşısız durumlarda opioidlerin beyne geçişi

(A) Aşısız durum, Opioid alındıktan sonra Kan-Beyin bariyerini kolay bir şekilde geçer. (B) Aşılı durum, Opioid aşılari sonrasında oluşan antikorlar, dolaşımdaki opioidleri yakalar. Böylece beyne geçen opioid miktarı daha az olur.

2005). Aşılı ve aşısız durumlarda opioidlerin beyne geçişinin basit bir görseli Şekil 2'de gösterilmiştir.

Opioid kullanım bozukluklarına karşı geliştirilen ve halihazırda üzerinde çalışılmakta olan aşılarda, psikoaktif amaçlı kullanılan opioidler (eroin, morfin, fentanil, oksikodon vb.) de tek başına antikor yanıtı için yeterli olamamaktadır (Pravetoni ve Comer 2019). Tek başına antikor yapımını uyarma özelliği olmayan, ancak bir proteine bağlandığı zaman bu özelliği gösteren moleküller hapten olarak isimlendirilmektedir (Hwang ve ark. 2018). Bundan dolayı, aşı çalışmalarında opioidler birer hapten gibi davranabilmektedirler. Bu haptenlere (psikoaktif maddelere) bağışıklığı güçlendirmek amacıyla farklı antijenler ve adjuvanlar eklenmektedir. En yaygın olarak kullanılan antijenler/modülatörler; keyhole limpet hemosiyanin (KLH) ve tetanoz toksoididir (Bremer ve Janda 2017). En yaygın kullanılan adjuvanlar ise Freund's adjuvanı ve alüminyum bileşikleridir (Alving ve ark. 2014). Adjuvanlar daha fazla antikor ve daha uzun ömürlü bağışıklık sağlamak için eklenen maddelerdir. Alüminyum bileşikleri 1920'li yıllardan bu yana geliştirilen aşılarda kullanılan en önemli adjuvanlardır (Baylor ve ark. 2002). Bundan dolayı en bilinen adjuvanlar arasındadır. Ancak bu adjuvanların hücresel bağışıklığı uyaramaması, enfeksiyon yerlerinde granülom oluşturabilmesi, yüksek alüminyum düzeylerinin beyin ve kemik dokuları etkilemesi, böbrek fonksiyon bozukluklarında vücutta birikmesi önemli yan etkileridir (Exley ve ark. 2010). Bu yan etkiler adjuvan madde kullanımındaki önemli kısıtlılıklardan birkaçı olabilir. Opioid bağımlılığı için geliştirilen aşılardaki uygun olmayan kimyasal reaksiyonları (aşı içeriklerinin ayrışması, flakon yüzeyine yapışma vb.) sınırlandırmak için ayrıca sığır serum albümini de kullanılabilir (Kosten ve ark. 2013).

## Aşı tedavileri

Opioidlere karşı geliştirilme aşamasındaki aşılar, etkinlik açısından kokain ve nikotinlere karşı geliştirilen aşılardan gerisinde kalmıştır (Zalewska-Kaszubska 2015). Bunun önemli nedenlerinden birisi eroinin bir ön madde olmasıdır (Berber ve ark. 2011). Yani eroin alındıktan sonra değişime uğramakta ve metabolitler ortaya çıkmaktadır. Kararlı bir şekilde vücutta bulunmayan eroine aşı geliştirmek bunun için oldukça güçtür. Eroin, serum ve karaciğer esterazları ile daha kararlı bileşikler olan 6-monoasetilmorfin (6-MAM) ve morfine hidrolize edilir. Daha sonra ise morfin, karaciğer ve böbrekteki enzimler yoluyla morfin-3-glukuronid (M-3-G) ve morfin-6 glukuronide (M-6-G) dönüşebilmektedir (Inturrisi ve ark. 1983, Selley ve ark. 2001).

Bu enzimatik aktiviteler hızlı bir şekilde olmakta ve opioid içerikli maddeler santral sinir sistemine geçebilmektedir. Bundan dolayı opioidlere karşı geliştirilen aşılar, nikotin ve kokaine karşı geliştirilen aşılara göre daha zor geliştirilmekte ve etkinliği daha az olmaktadır (Zalewska-Kaszubska 2015). Nikotin ve kokain antikorlar tarafından bağlandığında sorun büyük oranda çözülmektedir (Pravetoni ve Comer 2019). Ancak opioidler için aynı süreç geçerli değildir. Eroine karşı antikor üretilse bile metabolitlerine antikor üretilmediyse opioidlerin toksik etkileri devam etmektedir (Kimishima ve ark. 2017). Bundan dolayı opioidlere karşı geliştirilen aşılardan sadece eroine karşı değil, tüm bu metabolitlere de antikor oluşturması oldukça önemlidir. Bu yolla hem eroin hem de metabolitlerinin oluşturduğu etkilerden kurtulmak mümkün olacaktır.

## Klinik öncesi çalışmalar (Hayvan çalışmaları)

Morfin, eroin, kodein ve bunların metabolitlerine karşı geliştirilen aşılardan bağımsızlık yanıtını uyardığı 40 yıldan fazladır bilinmektedir (Berkowitz ve Spector 1972, Wainer ve ark. 1973, Bonese ve ark. 1974). Yapılan ilk çalışmalar morfin üzerine odaklanmıştır. 1972 yılında 3-Korboksimetil morfine karşı üretilen aşı, farelerde 16 hafta boyunca haftada bir aşı yapılarak denenmiştir (Berkowitz ve Spector 1972). Farelere 0,5-1 mg/kg dozunda morfin verildiğinde, aşılardan farelerde morfinin seçici analjezi etkisinin azaldığı saptanmıştır. Yani morfinin farmakolojik etkileri kısıtlanmıştır. Bu sonuçlar, morfinin etkilerinin azalabileceğini veya tamamen ortadan kaldırılabilirliği fikrini oluşturmuştur. Bu çalışmadan bir yıl sonra Wainer ve arkadaşları (1973), 6-süksinilmorfine karşı elde edilen antikorların, morfine ek olarak morfinin birer türevleri olan eroin ve 6-MAM'ye de etki ettiğini bulmuştur. Bu aslında tam da istenen sonuçtur. Çünkü madde kullanım bozukluğu olan bireyler opioid içerikli birçok maddeyi aynı anda kullanabilmektedir. Geliştirilen bir aşının birçok opioid içeriğine karşı antikor üretmesi araştırmalardaki önemli aşamalardan biridir. Bununla birlikte bu çalışma, bağlanma özelliğinin kullanılan haptene göre değişebileceğini göstermiştir. Benzer dönemde Bonese ve arkadaşları (1974), eroin bağımlı bir rhesus maymununda morfin-6-hemisüksinile karşı oluşturulmuş aşılardan kullanımı sonrasında maymunun kendi kendine aldığı morfin miktarını azalttığını göstermiştir. Buradaki kendi kendine uyguladıkları morfindaki azalma, aşılardan oluşturduğu antikorların davranış değişikliği yapması açısından

önemlidir. Çünkü amaçlanan en önemli hedeflerden birisi, bağımlılığı olanlarda madde kullanımını ve isteğinin azaltılmasıdır. Aşı çalışmalarındaki bu gelişmeler metadonun etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasına gerilemeye başlamıştır (Scher 1972, Goldstein 1972). İlaç tedavilerinde yukarıda tartışıldığı gibi sınırlılıklar ve sorunlar gözlemlendikten sonra aşı çalışmaları yeniden gündeme gelmiştir.

Anton ve Leff (2006), tetanoz toksini ile konjuge edilmiş morfin-6-hemisukinat yapısında bir aşı geliştirmişlerdir. Bu aşı morfin ve eroine karşı antikor oluşturmuştur. Bu aşının, haptene yapısında olması ve hem eroine hem de morfine karşı etkili bir immünizasyon sağlaması açısından oldukça önemlidir. Sonrasında ise bu aşı klinik çalışmalara etkinlik yetersizliği sebebiyle geçememiştir (Anton and Leff 2006). Li ve arkadaşları (2011), eroinin sıçanlardaki lokomotor aktivitesini zayıflatan 6-glutaril-morfini (6-GM) içeren aşısını araştırmışlardır. Bu çalışmaya kadar olan zamanda haptene olarak kullanılan madde morfin-6-süksinil veya bunun benzeridir. Li ve ark. (2011) ise yeni bir haptene (6-glutaril-morfine) kullanmışlardır. Aşı uygulanan sıçanlarda, aşılınmayanlara göre nükleus akumbensta dopamin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve lokomotor aktivitelerinin daha az olduğu saptanmıştır. Antikor düzeyinin yüksek olması ise eroine arama davranışını azaltmıştır. Bu önemli bir yenilik olarak gösterilmiştir. Bu çalışmadaki önemli sonuçlardan birisi de aşının, morfin ve eroine için spesifik antikor oluşumunu artırırken, buprenorfin, metadon, nalokson, naltrekson, nalorfin veya kodein gibi diğer opioid bileşikler için antikor üretmemesidir. Bu ilaçlara karşı antikor oluşmaması oldukça kıymetlidir. Çünkü, bu sonuçlar opioid bağımlılığı veya analjezik amaçlı olarak bu ilaç tedavilerinden herhangi birisini kullanan bireylerde de aşı tedavilerinin kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bir başka deyişle aşı tedavileri ve opioid bileşikler tedavide birlikte kullanılabilecektir. Bu araştırmacılar, aynı çalışmada farelerin eroine arama davranışında da bir azalmanın olduğunu saptamıştır. Ancak bu etkinin 25 gün sonra belirgin olarak azaldığını belirtmişlerdir. Bundan dolayı bu aşılının etkinliğini artırmak, daha yüksek antikor afinitesi oluşturmak ve daha iyi opioid blokajı yapacak yeni bir aşı çalışması yapmışlardır (Li ve ark. 2015). Bu aşıda 6-GM yerine N-(ε-trifloroasetilkaproyloksi) süksinimid esterini (TFCS) kullanmışlardır. Bu yapıyı KLH'ye bağlamışlar ve Morfin-TFCS-KLH aşısını oluşturmuşlardır. Bu aşı 6-GM üzerine yapılmış işlemler sonrasında oluşturulmuştur. Aşılar bir önceki çalışmada olduğu gibi 0., 14., 28. ve 42. günlerde deri altına yapılmıştır. Bu çalışmada da dopamin düzeyi ve buprenorfin, nalokson ve nalorfine karşı antikor üretilmemesi açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlarla birlikte önceki aşıya göre daha yüksek düzeyde antikor elde edilmiş ve eroine arama davranışındaki azalmanın 25. gün sonrasında da gözlemlendiği bildirilmiştir.

Raleigh ve arkadaşları (2013), sıçanlarda morfin-KLH aşılının eroine, davranışsal etkilerini nasıl değiştirdiğini anlamak için eroine ve metabolitlerinin dağılımını incelemiştir. Bu çalışmada, aşılınmamış sıçanlarda intravenöz eroine uygulamasından kısa bir süre sonra beyinde 6-MAM baskın metabolit olarak saptanmıştır. Morfin-KLH ile aşılınmış sıçanlarda, bu metabolitin beyinde azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte eroine, metadon ve oksikodonun etkilerinde azalma olduğu, eroine oluşturduğu analjezinin azaldığı ve kendi kendine alımının azaldığı belirtilmiştir. Bu etkilerin ise yüksek antikor



düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde morfinin kullanıldığı birçok çalışma yapılmış (Kosten ve ark. 2013, Raleigh ve ark. 2018). Bu çalışmalarda temel olarak antikorların üretildiği, eroin arama davranışının azaldığı, analjezik etkinin azaldığı saptanmıştır. Ancak klinik öncesindeki aşı etkinlikleri klinik sonrası çalışmalara geçmek için tam bir yeterlilik sağlayamamıştır.

Dünya çapında eroin kullanımıyla birlikte yüksek sayılabilecek bir düzeyde opioid içerikli ilaç reçetelenmesi (oksikodon, hidrokodon, fentanil vb.) gösterilmiştir (Berterame ve ark. 2016; Neuman ve ark. 2019). Ağrı kesici olarak opioidlerin aşırı derecede kullanılması bir "opioid salgını" olarak adlandırılmaktadır. Opioid reçetelerindeki bu artış, aşı çalışmalarına da yansımıştır. Bu opioid içerikli ilaçlara karşı geliştirilen aşılar hem aktif maddeleri hem de metabolitleri elimine etmeyi amaçlamaktadır (Pravetoni ve ark. 2012a, Pravetoni ve ark. 2012b). Çünkü opioid bağımlısı kişiler sıklıkla birçok farklı opioid arasında geçiş yapmaktadırlar (Pravetoni ve Comer 2019). Ayrıca son 10 yılda reçeteli opioidlerin (oksikodon ve hidrokodon) yasadışı kullanımının, eroin kullanımını geçtiğini belirtilmektedir (CBHSQ 2015). Bu durum opioid içerikli ilaçların artan tehlikesini göstermektedir. Oksikodon ve hidrokodona karşı geliştirilen aşılardan, bu maddelerin beyin/serum oranlarını (Pravetoni ve ark. 2012a, Pravetoni ve ark. 2012b), ilaçlarla indüklenen analjeziyi (Cornuz ve ark. 2008, Pravetoni ve ark. 2012c) ve kendi kendine uygulamayı azalttığı (Pravetoni ve ark. 2014) gösterilmiştir.

Fentanil analjezik olarak kullanılan potent bir opioid analjeziktir. Bağımlılık yapıcı potansiyeli ise morfinden 80 kat daha güçlü olarak saptanmıştır (Mounteney et al. 2015). Fentanilin kullanımını giderek artmakta olup buna bağlı yüksek doz ölüm oranları da artmaktadır (Morgan 2017). Bundan dolayı Bremer ve arkadaşları (2016) fentanil aşısı geliştirmek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmacılar, fentanili tetanoz toksoid proteinlerine bağlanmış ve bir dizi konjugasyon işlemlerinden geçirmişlerdir. Farelerde uygulanan Fentanil-TT (Fentanil-Tetanoz Toksoid) konjugat aşısı ile endojen IgG antikorları gelişmiştir. Fentanilin oluşturduğu analjezik etki aşılama sonrası ortadan kalkmış ve bu etki bir ay boyunca devam etmiştir. Önemli sonuçlardan birisi de farelere ölümcül dozda fentanil analogları verildiğinde kontrol grubunda %55 oranında ölüm yaşanırken, aşılanmış grupta ölüm oranı %18 olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre fentanil için oluşturulmuş aşının yüksek dozlarda ölümü azaltmak üzerine oldukça etkili olduğu görülmüştür.

Opioidlere karşı geliştirilen aşılar için bazı endişeler mevcuttur. Bunlardan ilki oluşan antikorların, güncel olarak tedavide kullanılan ilaçlarla (metadon, buprenorfin, nalokson vb.) çapraz reaksiyonu sonucunda ilaçların etkinliğinin azalmasıdır (Sulima ve ark. 2018). Bundan dolayı çalışmalarda araştırmacılar, bu konuya özellikle dikkat etmiş ve çapraz reaksiyon ile ilgili sonuçları detaylı bir şekilde ele almıştır (Matyas ve ark. 2014, Sulima ve ark. 2018). Çapraz reaksiyonların gelişmemesi aşı tedavileriyle birlikte opioid antagonist veya agonistlerinin kullanılabilmesi anlamına gelmektedir. Bu tedavi birlikteliklerinin etkinliğinin daha yüksek olması beklenmektedir. Önemli bir opioid antagonisti olan nalokson yüksek doz opioid kullanımında acil tedavi için kullanılmaktadır (Giglio ve ark. 2015). Bundan dolayı geliştirilen opioid aşılarının naloksonun etkisini azaltmaması oldukça önemlidir. Raleigh ve

arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmalarında oksikodon-dimerik KLH aşısı ile bağışıklanmış sıçanlarda, nalokson tarafından tedavi edilen solunum depresyonunun hem derecesi hem de geri dönüş oranı tamamen korunmuştur. Bu açıdan aşılanmış grup ve kontrol grubu benzer olarak saptanmıştır (Raleigh ve ark. 2017). Opioid aşılılarıyla ilgili olan diğer bir endişe ise opioidlerin bağışıklık sistemini baskılaması sonucunda, aşılardan etkinliklerinin azalmasıdır. Yapılan çalışmalarda başta morfin olmak üzere birçok opioidin, enfeksiyon ajanlarına (HIV, HBV, HCV, İnfluenza vb.) veya immünojenlere karşı antikor oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Borg ve ark. 1999, Quaglio ve ark. 2002). Opioid kullanımının bu etkisi göz önünde bulundurulduğunda, geliştirilen aşılarda opioid kullanımıyla bağışıklığın azalacak olması ciddi bir sorundur. Bağışıklığın azalmasıyla birlikte daha yüksek doz aşılara ihtiyaç duyulabilir veya ek bir doz aşılama gerekebilir. Yapılan bir çalışmada, geliştirilen bir opioid aşısının oluşturduğu bağışıklığın sürekli morfin infüzyonu ile baskılanmadığının saptanması oldukça kıymetlidir (Raleigh ve ark. 2017). Bu sonuçlar geliştirilebilecek aşılardan opioidlerin bağışıklığı baskılama etkisine rağmen etkili olabileceğini göstermektedir.

Opioid aşılıları temelde opioidlerin ödüllendirici ve öfori yaratıcı etkisini azaltmayı hedef olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte opioidlerin oluşturduğu solunum depresyonu, bradikardi ve koma gibi toksik etkilerini azaltmak bir diğer amaçtır. Yapılan çalışmalarda geliştirilen aşılardan başta solunum depresyonu olmak üzere diğer ölümcül belirtileri önemli derecede azalttığını göstermektedir (Raleigh ve ark. 2017, Raleigh ve ark. 2018). Dünyada madde kullanım bozuklukları kaynaklı ölümlerin %76'sının yüksek doz opioid kullanımı olduğu düşünülürse geliştirilen aşılardan klinik hayata geçirildiğinde ölümler önemli ölçüde azalabilir (WHO 2018). Opioidlere karşı geliştirilen aşı çalışmalarından elde edilen bulgular umut vericidir. Ancak, opioid aşılıları henüz klinik araştırma seviyesinde değildir. Bundan dolayı, aşılardan etkinliğini arttırmayı amaçlayan çalışmalar devam etmektedir.

## **Aşı etkinliği artışı için yapılan klinik öncesi çalışmalar**

Umut verici hayvan çalışmalarına rağmen, opioidlere karşı geliştirilen aşılardan henüz klinik beklentileri karşılamamıştır. Bunun temel nedeni olarak elde edilen serum antikor düzeylerindeki yetersizliktir (Kosten ve ark. 2002, Martell ve ark. 2009, Hatsukami ve ark. 2011). Bu zorluklar opioid aşılardan göre bir basamak daha ileride olan nikotin ve kokain aşılardan da görülmektedir (Zalewska-Kasubaska 2015). Örneğin, yapılan çalışmalarda, sigara ve kokainden uzak durma için eşik olarak kabul edilmiş 40 µg/mL IgG düzeyleri aşılardan bireylerin %30-38'inde saptanmıştır (Martell ve ark. 2009, Hatsukami ve ark. 2011). Bu oranlar nikotin veya kokain aşılardan uygulanan her on kişiden üçünde faydalı olduğunu göstermektedir. Bu oranlar kısmen yeterli olmakla birlikte beklenen etkinlik daha yüksektir.

Mevcut aşılardan ile insanların çok az bir kısmında klinik olarak etkili antikor düzeylerine ulaşılmıştır. Bu aşamada yaşanan sorunun nedeni ise henüz anlayamamıştır. Geliştirilen aşılardan etkinliğini veya kimlerde etkili olabileceğini gösterecek belirteçlerin eksikliği, aşı çalışmalarının olgunlaşmasını engelleyen önemli bir sorundur. Bu eksikliği ele alan araştırmacılar, aşılama öncesinde B hücre profillerini incelemiştir (Taylor ve ark. 2014). Naif B hücrelerinin en etkili haptene ve immünojenler için daha yüksek afinite gösterdiği

ve aktive edilmiş haptene özgü B hücrelerinin aşı başarısının erken kanıtı olduğunu bildirilmişlerdir. Bu sonuçların üstüne araştırmacılar haptene özgü B hücre sayısı arttırmak için yaptıkları çalışmalarında, akış sitometri analizi ile eşleştirilmiş antijen bazlı bir zenginleştirme stratejisi kullanmışlardır (Laudenbach ve ark. 2015). Bu zenginleştirme çalışmalarının sonucunda, dalak biyopsilerinde ve kanda daha yüksek sayıda naif ve erken aktive edilmiş haptene özgü B hücresi olduğunu saptanmışlardır. Bu sayı yüksekliği benzer şekilde yüksek aşı etkinliği ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, CD4+ T hücresine bağımlı B hücresi aktivasyonu, aşılama öncesi taşıyıcıya özgü (carrier-specific) CD4 + T hücrelerinin sayısı ve germinal merkez aktivasyonunun aşı etkinliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Laudenbach ve arkadaşları (2018) diğer bir çalışmalarında, B ve T hücresi lenfosit aktivasyonunda yer alan önemli immünomodülatörler ile oksikodona karşı geliştirilmiş aşı etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. IL-4 iletilisinin engellenmesi, aşı etkinliğini arttırmış ve beyne giden oksikodon dağılımını azaltmıştır. Bununla birlikte farelerde opioid kaynaklı oluşan toksisite azalmıştır. Çalışmanın bir parçası olarak, IL-4 seviyesinin azaltılması tetanoz-difteri-boğmaca aşısı ile birlikte uygulanmış ve bu aşılarda etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın verileri, IL-4'ü yeni nesil aşılarda etkinliğini arttırmak için bir farmakolojik hedef olarak göstermektedir (Laudenbach ve ark. 2018).

## Klinik çalışmalar (İnsan çalışmaları)

Opioid aşılmasının neredeyse tamamı fare, sıçan ve insan dışı primatlarda yapılmıştır. Ancak sadece iki çalışma gönüllü insan grubunda yapılmıştır (Akbarzadeh ve ark. 2007, Akbarzadeh ve ark. 2009). İlk araştırma morfin aşının insanlarda güvenilirliğini ve immünizasyonunu araştırmayı amaçlayan 102 kişide yapılmış randomize çift kör bir çalışmadır (Akbarzadeh ve ark. 2007). Morfin-6-süksinile, taşıyıcı protein olarak sığır serum albümini ve adjuvan olarak alüminyum hidroksit bağlanmıştır. Morfin bağımlısı olan hastalar 1 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar 0., 30. ve 60. günde aşılanmıştır. Plasebo grubu ve üç farklı dozda (12,5 ug mL, 100 ug mL ve 600 ug mL) morfin aşısının uygulandığı gruplar olmak üzere örneklem 4 gruba ayrılmıştır. En sık bildirilen yan etki lokal ağrı ve hassasiyet olmuştur. Bu yan etkiler doz bağımsız olarak gözlenmiş ve plasebo ile benzer bulunmuştur. Tedaviye bağlı en sık görülen sistemik advers olaylar (tüm dozlar için), taşikardi, yüksek ateş, hipertansiyon, baş ağrısı, farenjit, seğirme ve mide bulantısı iken plasebo grubunda yüksek ateş, hipertansiyon ve baş ağrısı gözlenmiştir. İlk açıkça saptanabilen IgG anti-morfin antikoru, 100 ve 600 ug mL dozlarında ilk enjeksiyondan sonra, 12,5 ug mL dozunda ise ikinci enjeksiyonundan sonra gözlenmiştir. Antikorlar üç ay içinde zirveye ulaşmış ve bir yıl boyunca başlangıç seviyesine düşmemiştir. Hastaların %95'inin çalışma sonucunda DSM III-R morfin bağımlılığı kriterlerini taşımadığı ve iyileştiği bildirilmiştir.

Aynı çalışma ekibi tarafından yürütülen ikinci çalışma, gönüllü 347 morfin bağımlısı ile yürütülmüştür (Akbarzadeh ve ark. 2009). Aşıda morfin-6-süksinat, alüminyum hidroksit ve sığır serum albümini yer almıştır. Aşılarda 0., 30. ve 60. günde uygulanmıştır. Aşı sistematik

olarak iyi tolere edilmiştir. Lokal yan etkilerin ise diğer aşılara (BCG, KKK vb.) göre daha az oranda olduğu belirtilmiştir. İlk aşılardan sonra anti-morfin antikor, toplam protein ve gamaglobülin düzeylerinde saptanabilir artış gözlenmiştir. İkinci ve üçüncü aşılardan sonra anti-morfin antikorunun miktarı ve yoğunluğundaki artış daha güçlü bir şekilde saptanmış. Antikor miktarları üçüncü ayda (son dozdan bir ay sonra) zirve düzeye çıkarken, dördüncü aydan itibaren azalmaya başladığı saptanmıştır. Ancak bunun beklenen bir durum olduğu belirtilmiştir. Bir yıl sonra ise anti-morfin antikor, toplam protein ve gamaglobülin düzeyleri başlangıç seviyesinin üzerinde saptanmıştır. Araştırmacılar başlangıç seviyesinin üzerinde bir antikor düzeyi görseler bile birinci yılda tekrardan aşılamanın uygun olacağını öne sürmüşlerdir. Çalışmanın yapıldığı bir yıllık dönemde hastaların, aşığı iyi tolere edebildikleri ve psikoaktif madde ile ilgili ciddi sorunlar yaşamadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalardaki aşılardan oluşturduğu antikor yanıtları ve yan etkiler detaylı bir şekilde değerlendirilirken, madde kullanım sıklığı, çalışma sonrası bağımlılık kriterlerini karşılama durumu, madde kullanımı sonrasında öfori durumu ve nüksetme oranları gibi değişkenler belirtilmemiştir. Bu da uygulanan aşılardan tedaviye ve nüks durumuna etkisinin ne olduğu konusundaki soruların yanıtlanamamasına neden olmuştur.

## Aşı çalışmalarındaki zorluklar

opioid aşılardan üzerindeki çalışmalar daha uzun bir süredir devam etmektedir (Berkowitz ve Spector 1972, Wainer ve ark. 1973, Bonese ve ark. 1974). Ancak, opioid aşılardan karşı aşığı geliştirmekteki zorluklar ve opioid bağımlılığı için kısmen etkili farmakoterapilerin varlığı nedeniyle aşığı çalışmaları oldukça yavaş bir seyirde gitmektedir.

Aşığı geliştirmekteki temel zorluklardan birisi eroinin bir ön madde olmasıdır (Berber ve ark. 2011). Eroin hızlı bir şekilde beyinde ve periferik dolaşımında metabolitlerine ayrılmaktadır (Inturrisi ve ark. 1983, Selley ve ark. 2001). Geliştirilen aşılardan etkin olabilmesi için tüm bu molekülleri hedef alması istenmektedir. Bu konuda kısmen gelişmeler sağlansa da halen önemli sorunlardan birisidir (Wainer ve ark. 1973, Kimishima ve ark. 2017). Bununla birlikte bağımlılığı olan kişiler tek bir opioid kullanmamakta, maddeler arası geçiş yapmaktadır (Pravetoni ve Comer 2019). Bu da aşığı etkinliğini düşürebilecek nedenler arasındadır.

Avrupa Uyuşturucu raporunda (2019) opioid saflık derecesinin zaman içinde azaldığını ve %9-51 arasında değiştiğini bildirilmektedir. Saflık oranının değişmesi, üretilen psikoaktif maddelerin içine bilinmeyen maddelerin karışması anlamına gelir. Opioidlerle diğer maddelerin karıştırılması veya sentetik ürünlerin karıştırılması da aşığı etkinliğini azaltacaktır.

Mevcut ilaç tedavileri tam bir çözüm sunmasa da hastaların yoksunluk dönemini daha rahat atlattıklarına yardımcı olmakta ve idame tedavide bir etkinlik sağlamaktadır (Kulaksizoğlu ve ark. 2019). Bu tedavilerin maliyetleri aşığı tedavilerine göre oldukça azdır (Brashier ve ark. 2016). Yeni bir aşığı geliştirilmesi, bu aşının hem klinik öncesi hem de klinik sonrası çalışmalarla desteklenmesi hem zaman alıcı hem de maliyetli bir süreçtir. Aşığı geliştirme çalışmalarındaki mali yükün fazla olması, immünoterapi yöntemlerini aksatan diğer bir nedendir.

Klinik öncesi yapılan çalışmalarda, aşılama sonrası yeterli antikor düzeyi oluşmuştur (Anton ve Leff 2006, Li ve ark. 2015). Ancak bu antikorlar kanda uzun süre kalamamaktadır (Bremer ve ark. 2016). Bundan dolayı aşı etkinlik artışı için çalışmalara ve yüksek antikor titreleri sağlayabilmek için tekrarlı enjeksiyonlara ihtiyaç vardır (Akbarzadeh ve ark. 2009). Bu da var olan mali yükü daha da artırmaktadır. Bununla birlikte, opioidlerin bağışıklığı baskıladığı bilinen bir gerçektir. Bu da aşı etkinliğini düşürebilir ve ek aşılamalara ihtiyaç duyulabilir.

Opioid aşıları, opioidlerin oluşturduğu öfori ve analjeziyi azaltmayı hedefler (Kosten ve Owens 2005, Shen ve Kosten 2011). Öfori ve analjezinin azalması, bazı madde kullanıcılarında öfori veya analjezi elde etmek için daha yüksek dozda opioid kullanılmasına neden sebep olabilir. Her ne kadar klinik öncesi araştırmalarda, aşılamaların opioid kullanımına bağlı toksisiteyi azalttığı gösterilse bile, yüksek doz opioid kullanımı ölümcül bir durumdur (Raleigh ve ark. 2017, Raleigh ve ark. 2018). Geliştirilen aşıların bu konuda yapılacak hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalara ihtiyacı oldukça fazla gibi görünmektedir.

## Sonuç

Opioid kullanım bozuklukları dünya çapında ölümcül bir sorundur. Mevcut farmakolojik tedaviler yoksunluk için etkin olmakla birlikte, bağımlılığın tedavisinde yetersiz kalmaktadır. İmmünoterapi, opioid kullanım bozukluklarında umut verici bir tedavi yöntemidir. Klinik öncesi çalışmalarda etkin sonuçlar alınsa da uzun süreli antikor düzeyleri kanda sağlanamamıştır. Klinik araştırma düzeyine ulaşmış çalışmalar ise az sayıdadır. Bu aşı çalışmalarıyla ilgili klinik araştırmaları biraz daha beklememiz gerektiğini göstermektedir. Aşılardaki etkinliği arttırabilecek çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte, aşı çalışmalarının önünde bazı zorluklar vardır. Aşı geliştirmenin mali yükü, gerekli antikor seviyelerini sağlayabilmek için tekrarlayan aşı gerekliliği, opioidlerin bağışıklığı baskılaması, opioid saflık derecesindeki değişiklikler bunlardan bazılarıdır. Tüm bu zorluklara rağmen madde bağımlılıklarında immünoterapi, hastaların ve araştırmacıların umutla takip ettiği bir tedavi yöntemidir.

## Kaynaklar

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2012) B cell activation and antibody production. In Cellular and Molecular Immunology (Eds AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai). Philadelphia, USA, Elsevier Saunders.
- Akbarzadeh A, Norouziyan D, Farhangi A, Mehrabi MR, Bakhtiari M, Afshar P et al. (2007) Study of human therapeutic morphine vaccine: Safety and immunogenicity. *Asian J Biochem*, 2:58-65.
- Akbarzadeh A, Norouziyan D, Farhangi A, Mehrabi MR, Chiani M, Zare D et al. (2009) Immunotherapy of 347 volunteer outpatient morphine addicts by human therapeutic morphine vaccine in Kermanshah province of Iran. *J Pharmacol Toxicol*, 4:30-35.
- Alving CR, Matyas GR, Torres O, Jalah R, Becka Z (2014) Adjuvants for vaccines to drugs of abuse and addiction. *Vaccine*, 32:5382-5389.
- Anton B, Leff P (2006) A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine*, 24:3232-3240.
- Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi (2019) Avrupa Uyuşturucu Raporu 2019: Eğilimler ve Gelişmeler, Lüksemburg, Avrupa Toplulukları Resmi Yayınlar Bürosu.

- Baruffaldi F, Kelcher AH, Laudenbach M, Gradinati V, Limkar A, Roslawski M et al. (2018) Preclinical efficacy and characterization of candidate vaccines for treatment of opioid use disorders using clinically viable carrier proteins. *Mol Pharm*, 15:4947-4962.
- Baylor NW, Egan W, Richman P (2002) Aluminum salts in vaccines—US perspective. *Vaccine*, 20(suppl 3):S18-S23.
- Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P (2009) Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend*, 104:73-77.
- Berber G, Şahin M, Kandemir E, Kantarcı MN, Berber N (2011) Determination and method validation of heroin, morphine, codeine ve 6-monoacetylmorphine by GC-FID. *Adli Tıp Dergisi*, 25:99-106.
- Berkowitz B, Spector S (1972) Evidence for active immunity to morphine in mice. *Science*, 178:1290-1292.
- Berterame S, Erthal J, Thomas J, Fellner S, Vosse B, Clare P et al. (2016) Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*, 387:1644-1656.
- Boland JW, Pockley AG (2018) Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol*, 175:2726-2736.
- Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR (1974) Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature*, 252:708-710.
- Borg L, Khuri E, Wells A, Melia D, Bergasa NV, Ho A et al. (1999) Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV-1 seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. *Addiction (Abingdon, England)*, 94:489-493.
- Brashier DBS, Sharma AK, Akhoorn N (2016) Are therapeutic vaccines an answer to the global problem of drug and alcohol abuse?. *Indian J Pharmacol*, 48:487-489.
- Bremer PT, Kimishima A, Schlosburg JE, Zhou B, Collins KC, Janda KD (2016) Combatting synthetic designer opioids: active vaccination ablates lethal doses of fentanyl class drugs. *Angew Chem Int Ed Engl*, 55:3772-3775.
- Bremer PT, Janda KD (2017) Conjugate vaccine immunotherapy for substance use disorder. *Pharmacol Rev*, 69:298-315.
- Cambier JC, Getahun A (2010) B cell activation versus anergy; the antigen receptor as a molecular switch. *Immunol Lett*, 128:6-7.
- Campa A, Martinez SS, Baum M (2017) Drug addiction, relapse and recovery. *J Drug Abuse*, 3:1-2.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ) (2015). Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. Available from: URL:<https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf> Accessed date:20.12.2019.
- Compton WM, Jones CM, Baldwin GT (2016) Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med*, 374:154-163.
- Cornuz J, Zwahlen S, Jungi WF, Osterwalder J, Klingler K, Melle GV et al (2008) A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 3:e2547.
- Crowley TJ, Wagner JE, Zerbe G, Macdonald M (1985) Naltrexone-induced dysphoria in former opioid addicts. *Am J Psychiatry*, 142:1081-1084.
- Darke S, Farrell M, Dufflou J, Larance B, Lappin J (2019) Circumstances of death of opioid users being treated with naltrexone. *Addiction*, 114:2000-2007.
- de Souza AWS, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Cruvinel WdeM, Andrade LEC et al. (2010) Immune system: part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. *Rev Bras Reumatol*, 50:665-679.
- Delves PJ, Roitt IM (2000a) The immune system: First of two parts. *N Engl J Med*, 343:37-49.
- Delves PJ, Roitt IM (2000b) The immune system: Second of two parts. *N Engl J Med*, 343:108-117.
- Durmaz EÖ (2013) B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi*, 47:24-27.
- Exley C, Siesjö P, Eriksson H (2010) The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol*, 31(3):103-109.
- Evren C, Tamar D, Babayağmur B, Çakmak D (2000) Opioid bağımlılığının tedavisinde buprenorfin: Metadonla karşılaştırma çalışmaları. *Klin Psikofarmakol Bulteni*, 10:205-212.
- Evren C (2019) Buprenorfin/nalokson uygulamaları ve kazanılan tecrübeler. In *Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı* (Eds C Evren):180-192. Ankara, TPD Yayınları.
- Fernandez-Serrano MJ, Perez-Garcia M, Verdejo-Garcia A (2011) What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev*, 35:377-406.

- Giglio RE, Li G, DiMaggio CJ (2015) Effectiveness of bystander naloxone administration and overdose education programs: a meta-analysis. *Inj Epidemiol*, 2:10.
- Goldstein A (1972) Heroin addiction and the role of methadone in its treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 26:291-297.
- Hahn T, Heinzel S, Dresler T, Plichta MM, Renner TJ, Markulin F et al. (2011) Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Hum Brain Mapp*, 32:1557-1565.
- Hatsukami DK, Jorenby DE, Gonzales D, Rigotti NA, Glover ED, Oncken CA et al. (2011) Immunogenicity and smoking-cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin Pharmacol Ther*, 89:392-399.
- Holden JE, Jeong Y, Forrest JM (2005) The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues*, 16:291-301.
- Hwang CS, Smith LC, Natori Y, Ellis B, Zhou B, Janda KD (2018) Improved admixture vaccine of fentanyl and heroin hapten immunoconjugates: antinociceptive evaluation of fentanyl-contaminated heroin. *ACS Omega*, 3:11537-11543.
- Inturrisi CE, Schultz M, Shin S, Umans JG, Angel L, Simon EJ (1983) Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci*, 33(suppl 1):773-776.
- Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Cui Y, Filion KB, Douros A (2019) Opioids and the risk of infection: a critical appraisal of the pharmacologic and clinical evidence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15:565-575.
- Kimishima A, Wenthur CJ, Zhou B, Janda KD (2017) An advance in prescription opioid vaccines: overdose mortality reduction and extraordinary alteration of drug half-life. *ACS Chemical Biology*, 12:36-40.
- Koparal B, Oktay Yanik C, Sahiner IV, Kaloglu HA, Aksu MH, Utku C et al. (2020) Cognitive functions in opioid-dependent males according to duration of abstinence. *Dusunen Adam*, 33:50-58.
- Kosten T, Owens SM (2005) Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther*, 108:76-85.
- Kosten TA, Shen XY, O'Malley PW, Kinsey PM, Lykissa ED, Orson FM et al. (2014) A morphine conjugate vaccine attenuates the behavioral effects of morphine in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45:223-229.
- Kosten TR, Domingo CB, Hamon SC, Nielsen DA (2013) DBH gene as predictor of response in a cocaine vaccine clinical trial. *Neurosci Lett*, 541:29-33.
- Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JSC, Shields J et al. (2002) Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, 20:1196-1204.
- Kosten TR, Kreek MJ, Raganath J, Kleber HD (1986) A preliminary study of beta endorphin during chronic naltrexone maintenance treatment in ex-opiate addicts. *Life Sci*, 39:55-59.
- Kulaksızoğlu B, Kara H, Özçelik Ö, Kuloğlu M (2019) Opioid bağımlılığının tedavisinde naltrekson implant kullanımı: Geriye dönük bir çalışma. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 20:133-138.
- Laudenbach M, Baruffaldi F, Robinson C, Carter P, Seelig D, Baehr C et al. (2018) Blocking interleukin-4 enhances efficacy of vaccines for treatment of opioid abuse and prevention of opioid overdose. *Sci Rep*, 8:5508.
- Laudenbach M, Baruffaldi F, Vervacke JS, Distefano MD, Titcombe PJ, Mueller DL et al. (2015) The frequency of naive and early-activated hapten-specific B cell subsets dictates the efficacy of a therapeutic vaccine against prescription opioid abuse. *J Immunol*, 194:5926-5936.
- Li QQ, Luo YX, Sun CY, Xue YX, Zhu WL, Shi HS (2011) A morphine/heroin vaccine with new hapten design attenuates behavioral effects in rats. *J Neurochem*, 119:1271-1281.
- Li QQ, Sun CY, Luo YX, Xue YX, Meng SQ, Xu LZ et al. (2015) A conjugate vaccine attenuates morphine- and heroin-induced behavior in rats. *Int J Neuropsychoph*, 18:pyu093.
- Martell BA, Orson FM, Poling J, Mitchell E, Rossen RD, Gardner T et al. (2009) Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch Gen Psychiatry*, 66:1116-1123.
- Matyas GR, Rice KC, Cheng K, Li F, Antoline JFG, Iyer MR et al. (2014) Facial recognition of heroin vaccine opiates: type 1 cross-reactivities of antibodies induced by hydrolytically stable haptenic surrogates of heroin, 6-acetylmorphine, and morphine. *Vaccine*, 32:1473-1479.
- Maurer P, Jennings GT, Willers J, Rohner F, Lindman Y, Roubicek K et al (2005) A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol*, 35:2031-2040.

- Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, de Souza AWS, Cruvinel WdeM, Andrade LEC et al. (2010) Immune system - part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. *Rev Bras Reumatol*, 50:552-580.
- Morgan D (2017) Opioid Drug Death Investigations. *Acad Forensic Pathol*, 7:50-59.
- Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P (2015) Fentanyl: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy*, 26: 626-631.
- Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H (2019) Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet*, 393:1547-1557.
- Ollila J, Vihinen M (2005) B cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 37:518-523.
- Pravetoni M, Naour ML, Harmon TM, Tucker AM, Portoghesi PS, Pentel PR (2012a) An oxycodone conjugate vaccine elicits drug-specific antibodies that reduce oxycodone distribution to brain and hot-plate analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*, 341:225-232.
- Pravetoni M, Raleigh MD, Naour ML, Tucker AM, Harmon TM, Jones JM et al. (2012b) Co-administration of morphine and oxycodone vaccines reduces the distribution of 6-monoacetylmorphine and oxycodone to brain in rats. *Vaccine*, 30:4617-4624.
- Pravetoni M, Keyler DE, Pidaparathi RR, Carroll FI, Runyon SP, Murtaugh MP et al. (2012c) Structurally distinct nicotine immunogens elicit antibodies with non-overlapping specificities. *Biochem Pharmacol*, 83:543-550.
- Pravetoni M, Pentel PR, Potter DN, Chartoff EH, Tally L, LeSage MG (2014) Effects of an oxycodone conjugate vaccine on oxycodone self-administration and oxycodone-induced brain gene expression in rats. *PLoS One*, 9:e101807.
- Pravetoni M (2016) Biologics to treat substance use disorders: Current status and new directions, *Hum Vacc Immunother*, 12:3005-3019.
- Pravetoni M, Comer SD (2019) Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose, *Neuropharmacology*, 158:107662.
- Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ et al. (2000) Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*, 23:113-126.
- Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais DCD et al. (2002) Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction*, 97:985-992.
- Raleigh MD, Pravetoni M, Harris AC, Birnbaum AK, Pentel PR (2013) Selective effects of a morphine conjugate vaccine on heroin and metabolite distribution and heroin-induced behaviors in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 344:397-406.
- Raleigh MD, Peterson SJ, Laudenbach M, Baruffaldi F, Carroll FI, Comer SD et al. (2017) Safety and efficacy of an oxycodone vaccine: Addressing some of the unique considerations posed by opioid abuse. *PLoS One*, 12:e0184876-e76.
- Raleigh MD, Laudenbach M, Baruffaldi F, Peterson SJ, Roslawski MJ, Birnbaum AK et al. (2018) Opioid Dose- and Route-Dependent Efficacy of Oxycodone and Heroin Vaccines in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 365: 346-353.
- Scher J (1972) Methadone, structure and responsibility: a model treatment program for methadone maintenance rehabilitation. *Int Pharmacopsychiatry*, 7:82-90.
- Selley DE, Cao CC, Sexton T, Schwegel JA, Martin TJ, Childers SR (2001) mu Opioid receptor-mediated G-protein activation by heroin metabolites: evidence for greater efficacy of 6-monoacetylmorphine compared with morphine. *Biochem Pharmacol*, 62:447-455.
- Shen X, Kosten TR (2011) Immunotherapy for drug abuse. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10:876-879.
- Sulima A, Jalah R, Antoline JFG, Torres OB, Imler GH, Deschamps JR (2018) A stable heroin analogue that can serve as a vaccine hapten to induce antibodies that block the effects of heroin and its metabolites in rodents and that cross-react immunologically with related drugs of abuse. *J Med Chem*, 61:329-343.
- Taylor JJ, Laudenbach M, Tucker AM, Jenkins MK, Pravetoni M (2014) Hapten-specific naïve B cells are biomarkers of vaccine efficacy against drugs of abuse. *J Immunol Methods*, 405:74-86.
- Telliöğlü T (2010) Buprenorphine: A new alternative in the treatment of opioid addiction. *Klin Psikofarmakol Bulteni*, 20:261-266.
- The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2018) World Drug Report 2018. Geneva, United Nations publication.
- Uğurlu TT, Balcı Şengül C, Şengül C (2012) Bağımlılık psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4:37-50.
- Uyar M, Eyiğör C (2008) Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı. *Ağrı*, 20:6-16.
- Wainer BH, Fitch FW, Fried J, Rothberg RM (1973) A measurement of the specificities of antibodies to morphine-6-succinyl-BSA by competitive inhibition of 14 C-morphine binding. *J Immunol*, 110:667-73.



WHO (2018) World Drug Report 2018. Geneva, United Nations publication.

Xiaoshan T, Junjie Y, Wenqing W, Yunong Z, Jiaping L, Shanshan L et al. (2020) Immunotherapy for treating methamphetamine, heroin and cocaine use disorders. *Drug Discov Today*, 25:610-619.

Yılmaz A, Can Y, Bozkurt M, Evren C (2014) Alkol ve madde bağımlılığında remisyon ve depresme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6:243-256.

Yılmaz Göler AM, Mutlu Altundağ E, Gedik G, Koçtürk AS, Yalçın AS, Taga Y (2015) Effect of different culture media on isolation and differentiation of dendritic cells. *Turk J Biochem*, 40:440-447.

Zalewska-Kasubaska J (2015) Is immunotherapy an opportunity for effective treatment of drug addiction?. *Vaccine*, 33:6545-6551.

**Yazarların Katkıları:** Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduklarını kabul etmişlerdir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

*Authors Contributions: The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.*

*Peer-review: Externally peer-reviewed.*

*Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.*

*Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.*