

Xylazine effects on opioid-induced brain hypoxia

Shinbe Choi, Matthew R. Irwin & Eugene A. Kiyatkin

21 June 2023

Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-023-06390-y>

Rationale

Dasar Pemikiran

Xylazine has emerged in recent years as an adulterant in an increasing number of opioid-positive overdose deaths in the United States. Although its exact role in opioid-induced overdose deaths is largely unknown, xylazine is known to depress vital functions and cause hypotension, bradycardia, hypothermia, and respiratory depression.

Dalam beberapa tahun terah, Xylazine muncul sebagai penyumbang meningkatnya angka kematian akibat overdosis opioid-positif di Amerika Serikat. Meskipun peran pastinya dalam kematian akibat overdosis yang disebabkan oleh opioid masih belum banyak diketahui, Xylazine diketahui dapat menekan fungsi vital dan menyebabkan hipotensi, bradikardia, hipotermia, dan depresi pernapasan.

Objectives

Tujuan Penelitian

In this study, we examined the brain-specific hypothermic and hypoxic effects of xylazine and its mixtures with fentanyl and heroin in freely moving rats.

Dalam penelitian ini, kami meneliti efek hipoksia dan hipotermia pada otak dari Xylazine dan campurannya dengan fentanil dan heroin pada tikus yang bergerak bebas.

Results

Hasil Penelitian

In the temperature experiment, we found that intravenous xylazine at low, human-relevant doses (0.33, 1.0, 3.0 mg/kg) dose-dependently decreases locomotor activity and induces modest but prolonged brain and body hypothermia. In the electrochemical experiment, we found that xylazine at the same doses dose-dependently decreases nucleus accumbens oxygenation. In contrast to relatively weak and prolonged decreases induced by xylazine, intravenous fentanyl (20 µg/kg) and heroin (600 µg/kg) induce stronger biphasic brain oxygen responses, with the initial rapid and strong decrease, resulting from respiratory depression, followed by a slower, more prolonged increase reflecting a post-hypoxic compensatory phase, with fentanyl acting much quicker than heroin. The xylazine-fentanyl mixture eliminated the hyperoxic phase of oxygen response and prolonged brain hypoxia, suggesting xylazine-induced attenuation of the brain's compensatory mechanisms to counteract brain hypoxia. The xylazine-heroin mixture strongly potentiated the initial oxygen decrease, and the pattern lacked the hyperoxic portion of the biphasic oxygen response, suggesting more robust and prolonged brain hypoxia.

Dalam percobaan suhu, kami menemukan bahwa xylazine intravena pada dosis rendah yang relevan dengan manusia (0,33, 1,0, 3,0 mg/kg) secara dependen menurunkan aktivitas alat gerak dan menginduksi hipotermia otak dan tubuh yang ringan namun berkepanjangan. Dalam percobaan elektrokimia, kami menemukan bahwa xylazine pada dosis yang sama secara dependen menurunkan oksigenasi nukleus accumbens. Berbeda dengan penurunan yang relatif ringan namun berkepanjangan yang diinduksi oleh xilazin, fentanil intravena (20 µg/kg) dan heroin (600 µg/kg) menginduksi respons oksigen otak bifasik yang lebih kuat, dengan penurunan awal yang cepat dan kuat, akibat dari depresi pernapasan, diikuti oleh peningkatan yang lebih lambat dan lebih lama yang mencerminkan fase kompensasi pasca-hipoksia, dengan fentanil bertindak lebih cepat daripada heroin. Campuran xylazine-fentanil menghilangkan fase hiperoksik dari respons oksigen dan hipoksia otak yang berkepanjangan,

menunjukkan pelemahan mekanisme kompensasi otak yang diinduksi xylazine untuk menangkal hipoksia otak. Campuran xylazine-heroin sangat mempotensiasi penurunan oksigen awal, dan polanya tidak memiliki bagian hiperoksik dari respons oksigen bifasik, menunjukkan hipoksia otak yang lebih kuat dan berkepanjangan.

Conclusions

Kesimpulan

These findings suggest that xylazine exacerbates the life-threatening effects of opioids, proposing worsened brain hypoxia as the mechanism contributing to xylazine-positive opioid-overdose deaths. *hasil penelitian ini menunjukkan bahwa xylazine memperburuk efek yang membahayakan nyawa dari opioid, menyebabkan hipoksia otak yang memburuk sebagai mekanisme yang berkontribusi terhadap kematian akibat overdosis terhadap opioid xylazine positif.*