

Opiooid Kullanım Bozukluğu Tanılı Hastalarda, Yoksunluk Sırasında ve Sonrasındaki EKG Değişiklikleri

Electrocardiographic Abnormalities During and After Withdrawal in Patients Diagnosed with Opioid Use Disorder

Başak ÜNÜBOL¹, Filiz İZCİ¹, Servet İZCİ²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erenköy, İstanbul, Türkiye

²Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Opiooid yoksunluğu, opiooid kullanım bozukluğunun en kritik komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmada opiooid yoksunluğunda ventriküler repolarizasyonun belirteçleri olan elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerini hesaplayarak olası ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Opiooid yoksunluğu tanısı almış, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik Opivat Yoksunluk Ölçeği (COWS) skoru beşin üzerinde ve Framingham kalp risk skoru %10'un altında olan hastaların 12 derivasyonlu EKG'de QT, QTc, TPe/QT ve TPE/QTc oranları ölçüldü.

Bulgular: Hastaların kalp atım hızı, QT, QTc ve TPE/QT değerleri arasında yoksunluk sırasında (ilk) ve yoksunluk sonrasında (ikinci/kontrol) anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). QT-Yoksunluk Değerinin Ortalaması ($380,69\pm 22,46$), QT-kontrol Değerinin Ortalamasından ($372,82\pm 19,998$);

QTc yoksunluk Değerinin Ortalaması ($435,41\pm 16,22$), QTc Kontrol Değerinin Ortalamasından ($418,03\pm 17,79$); Ortalama Tpe yoksunluk Değeri, ($81,62\pm 6,009$), Ortalama Tpe Kontrol Değerinden ($79,93\pm 5,524$) ve Tpe/QT yoksunluk Değerinin Ortalaması ($0,221\pm 0,005$), Tpe/QT Kontrol Değerinin Ortalamasından ($0,213\pm 0,004$) anlamlı derecede farklı ve yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi riskini gösteren elektrokardiyografik QT, QTc, Tpe ve Tpe/QTc değerlerinin opiooid yoksunluğu sırasında anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir. Opiooid yoksunluğu sırasında bağımlılık tedavisinin düzenlenmesine ek olarak, bireylerin kardiyak açıdan risk altında olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve yoksunluk döneminde hasta kardiyak aritmi açısından izlenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Aritmi, EKG, opiooid, yoksunluk

ABSTRACT

Introduction: Opioid withdrawal is one of the most critical complications of opioid use disorder. In this study, we aimed to examine the possible risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death by calculating electrocardiography (ECG) changes, the markers of ventricular repolarization, in opioid withdrawal.

Methods: A total of 90 patients diagnosed with opioid withdrawal who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. QT, QTc, TPe/QT, and TPE/QTc ratios of patients with a Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) score higher than five and a Framingham heart risk score lower than 10% were measured in 12-lead ECG.

Results: A significant difference was found between the patients' heart rate, QT, QTc, and TPe/QT values during withdrawal (entry-first) and after withdrawal (second) ($p<0.05$). Mean QT First Value (380.69 ± 22.46) was significantly different and higher than Mean QT Second Value

(372.82 ± 19.998); Mean QTc First Value (435.41 ± 16.22) was significantly different and higher than Mean QTc Second Value (418.03 ± 17.79); Mean Tpe First Value (81.62 ± 6.009) was significantly different and higher than Mean Tpe Second Value (79.93 ± 5.524); and the Mean Tpe/QT First Value (0.221 ± 0.005) was significantly different and higher than the Mean Tpe/QT Second Value (0.213 ± 0.004) ($p<0.05$).

Conclusion: The findings of our study show that electrocardiographic QT, QTc, Tpe and Tpe/QTc values, which indicate the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia, are significantly higher during opioid withdrawal. In addition to the regulation of addiction treatment during opioid withdrawal, it should be considered that individuals may be at cardiac risk, and the patient should be monitored for cardiac arrhythmia during the withdrawal period.

Keywords: Arrhythmia, ECG, opiate, withdrawal

Cite this article as: Ünübol B, İzci F, İzci S. Opiooid Kullanım Bozukluğu Tanılı Hastalarda, Yoksunluk Sırasında ve Sonrasındaki EKG Değişiklikleri. Arch Neuropsychiatry 2023;60:304–309.

GİRİŞ

Madde kullanım bozuklukları dünya çapında büyüyen bir sağlık krizidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya çapındaki yetişkin nüfusun yaklaşık %5'i (250 milyon) en az bir kez madde kullanmıştır ve 29,5 milyon kişi madde kullanım bozukluğundan muzdariptir (1). Opiooid

kullanımı, 1999'dan 2016'ya kadar üç katına çıkan aşırı doz opiooid ölüm oranlarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde de ciddi bir sorundur (2). 2017 yılında 11 milyondan fazla kişi opiooid maddeleri kötüye kullandı ve bunların yaklaşık %15'i opiooid kullanım bozuklukları olarak sınıflandırıldı

Yazışma Adresi: Başak Ünübol, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 19 Mayıs Mah. Bayar Cad. Erenköy, İstanbul, Türkiye •

E-posta: basactf@hotmail.com

Geliş Tarihi: 17.11.2022, **Kabul Tarihi:** 10.01.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatrisi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- Opioid yoksunluğu sırasında QT, QTc, Tpe ve Tpe/QTc değerleri daha yüksektir.
- Opioid yoksunluğundaki bireyler kardiyak aritmi açısından risk altındadır.
- Detoksifikasyon sürecindeki hastalar kardiyak güvenlik için yakından izlenmelidir.

(3). Opioid kullanım bozukluğu, bireyde önemli işlev bozukluğuna ve sıkıntıya neden olan bir opioid kullanım örüntüsünün olması ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabında (DSM-5) tanımlanan kriterlerin kullanılması ile teşhis edilir (4). Opioid yoksunluk sendromu, çoğunlukla artan sempatik ve parasempatik yanıtta kaynaklanan klinik semptomlarla kendini gösterir. Ani opioid kesilmesini takiben, yoksunluk semptomlarından sorumlu olan istenmeyen adrenerjik hiperaktivite ortaya çıkar (5,6). Opioid yoksunluk sendromunun belirgin semptomları arasında anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, terleme, ishal, bulantı/kusma, ısı düzensizliği ve ağrı sayılabilir (7).

Opioid peptidler, merkezi sinir sistemini içeren refleks mekanizmalar aracılığıyla ya da kalp içindeki nöronlardan nörotransmitter salınımını modüle ederek kalp fonksiyonunun kontrolünde rol oynarlar (8). Bu alandaki önceki çalışmalar, opioid yoksunluğunun kardiyak sempatik nöronlarda belirgin hiperaktiviteye yol açtığını göstermiştir (9,10). Bu, opioid yoksunluğu sırasında kalp hızındaki artışlardan ve arteriyel kan basıncındaki yükselmeden sorumlu olabilir (11,12). Bir makalede şiddetli benzodiazepin ve opioid yoksunluğuna bağlı geçici miyokardiyal iskemiyi bildirmiştir (13). Anormal sempatik veya vagal aktivitenin doğrudan ventriküler repolarizasyonu değiştirdiği ve QT aralığını uzattığı bilinmektedir. Otonomik sistemin QT aralığı üzerindeki etkisi, aynı kalp hızlarında kaydedilen gündüz ve gece QT aralıkları arasındaki farklarla gösterilmiştir (14). Geçmişte yapılan deneysel modeller kardiyak sempatik denervasyonun QT aralığının uzamasına neden olduğunu göstermiştir (15). EKG'deki birçok ölçüm ventriküler aritmi riskini tahmin etmek için kullanılır. QT aralığı, düzeltilmiş QT aralığı (QTc), Tpeak-Tend (Tp-e) ve Tp-e/QTc oranı gibi parametreler, ventriküler aritmileri öngörme rolü nedeniyle en popüler repolarizasyon parametreleridir (16).

Opioid yoksunluğu sırasında EKG bulgularının (QT, QTc, TPE/QT, TPE/QTc oranları) erken tanınması ve olası kardiyak aritmilere anında müdahale edilmesi çok önemlidir. Bu çalışmada opioid yoksunluğu sırasında ve sonrasında ventriküler repolarizasyonun belirteçleri olan EKG bulgularının karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Çalışmamız prospektif bir izlem çalışmasıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) kliniğinde DSM-5'e göre Opioid Kullanım Bozukluğu tanısı ile yatarak tedaviye alınanlar, düzenli aktif opioid kullanıcı olan ve tedavi başvurusu sırasında son bir aydır ve hastaneye yatıştan önce yakın zamanda opioid kullanmış (idrar tahlili ile doğrulanacak), kalp hastalığı öyküsü olmayan, Klinik Opioid Yoksunluk Ölçeği (COWS) skoru beş ve üzerinde olan ve Framingham Kalp Risk Puanı %10'un altında olan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren 18 ile 45 yaş arası toplam 90 hasta

dâhil edildi. Son 14 gün içinde buprenorfin kullanan (idrar tahlili ile doğrulanacak) hastalar, son altı ayda ek alkol-madde kullanım öyküsü olan ve idrar metabolitleri pozitif olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Aşağıdaki QT uzamasına yol açan olası risk faktörleri olan hastalar: 1) eşlik eden kalp hastalığı (kalp yetmezliği, ventriküler disfonksiyon, miyokardit, hipertrofi, aritmi, bradikardi, blok, kalp kapak hastalıkları), 2) kardiyovasküler sistemi etkileyebilecek anormal laboratuvar bulgularının varlığı (elektrolit, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL], çok düşük yoğunluklu lipoprotein [VLDL], yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL], trigliserid, açlık kan şekeri), 3) kardiyovasküler sistemi etkileyen başka bir tıbbi hastalık, 4) antipsikotik ve antidepresan ilaç tedavisi dışında herhangi bir farmakolojik ajan kullanımı, 5) sistemik karaciğer veya böbrek hastalığı, 6) hipotiroidizm, 7) serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı veya diğer merkezi sinir sistemi durumları dikkate alınmış ve çalışmaya dâhil edilmemiştir (17,18).

Opioid yoksunluk döneminde QT, QTc, TPE/QT, TPE/QTc oranlarını ölçmek için EKG çekildi ve yoksunluk döneminin bitiminden ve klinik stabilizasyondan sonra (yaklaşık 7-14 gün sonra) kontrol EKG'leri çekildi ve tüm değerler karşılaştırıldı. Deneyimli bir kardiyolog araştırmacı EKG'leri değerlendirdi. On iki derivasyonlu, 25 mm/dk hızlı ve 10 mm/mV standart EKG kullanılmıştır. Her EKG için PR, R-R, QRS ve QT intervalleri, QTc, kalp hızı, ritim, eksen ve iletim, QRS, ST ve T dalga anormallikleri ölçülmüştür.

Etik Kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, ekonomik düzeyi, çalışma hayatı, ek tıbbi hastalık durumu, aile öyküsü gibi sosyodemografik değişkenlerin değerlendirildiği formdur. Araştırmacılar bu çalışma için hazırlamışlardır.

Klinik Opioid Yoksunluk Ölçeğinin (COWS) Türkçe Versiyonu

Bu ölçek klinisyenin opioid yoksunluğunda hastanın tüm objektif ve subjektif bulgularını değerlendirdiği ve derecelendirdiği 11 maddelik bir ölçektir. Toplam puan 0 ile 47 arasında değişir. Puanın artması, yoksunluk düzeyinin daha şiddetli olduğunu gösterir. 5-12 puan arası: hafif, 13-24 puan: orta, 25-36 puan: orta-şiddetli ve 36'dan yüksek puanlar şiddetli yoksunluk belirtilerini gösterir. Bu ölçek Wesson ve Li tarafından geliştirilmiş ve Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (19,20).

Framingham Kalp Risk Skoru

Framingham risk skoru, miyokard enfarktüsü/koroner ölüm gibi kardiyovasküler hastalıkların 10 yıllık riskini hesaplamak için kullanılır ve bireylerin yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, kan basıncı ve lipoprotein kolesterol değerlerine göre hesaplanır. Framingham puanlama sistemi, kardiyolojik hastalıklarda risk hesaplamasında en yaygın kullanılan ölçütlerden biridir. On yıllık risk hesaplanırken <%10: düşük risk, %10-20: orta risk, >%20: yüksek risk olarak belirlenir (21). Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasında yer alan risk hesaplayıcı kullanılmıştır. Risk hesaplayıcıda sorulan parametreler, hastaların hastanede yatışları sırasında rutin olarak istenen kan testleri arasındadır.

Elektrokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalardan istirahatte standart 12 derivasyonlu EKG'ler alındı (25 mm/sn, 10 mm/mV). QT aralığı, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna (T-P çizgisine ulaştığı yer) kadar olan mesafe olarak ölçüldü. T dalgasının sonunun belirlenemediği derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. Kalp hızı düzeltilmiş QT (QTc), Bazett formülü [QT (ms)/RR (s)^{1/2}] kullanılarak hesaplandı. P dalgası süresi, RR aralığı, PR aralığı, QRS süresi, QT aralığı ve Tp-e aralığı manuel olarak ölçüldü. Bu ölçümlerden

Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı hesaplandı. Tp-e aralığı, T dalgasının zirvesinden T dalgasının sonuna kadar ölçüldü. T dalgasının sonu, T dalgasının aşağı eğimine teğet ile izoelektrik hattının kesişmesi olarak tanımlandı (22).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Gruplar arası normal dağılıma sahip nicel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t-testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, yoksunluğun başlangıcı ile bitişi arasındaki değişim farklarının karşılaştırılmasında Quade's Rank ANCOVA testi kullanıldı. P<0,05 tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun yaş ortalaması 29,4±6,741 idi ve 81'i erkek (%90), dokuzu kadını (%10). Eğitim durumu açısından 14'ü (%15,6) ilkököl, 51'i (%56,7) ortaokul, 21'i (%23,3) lise, dördü (%4,4) üniversite mezunuydu. Altmış ikisi (%68,9) bekâr, 16'sı (%39) evli iken; 31'i (%34,4) çalışıyor, 55'i (%61,4) çalışmıyor, dördü (%4,4) öğrenciydi. Doksanı (%100) sigara içiyordu, dokuzunda (%10) ek tıbbi hastalık öyküsü ve 42'sinde (%53,3) psikiyatrik hastalık vardı. On yedisinin (%17,9) ailesinde madde kullanımı, dördünün (%4,4) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Kırk sekizinin (%53,6) adli öyküsü vardı (Tablo 2).

Ortalama Nabız Birinci Değeri ile Nabız İkinci Değeri Ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,01). Ortalama Nabız İkinci Değeri (78,33±8,83), Nabız Birinci Değer Ortalamasından (74,56±11,41) önemli ölçüde farklı ve büyüktü (Tablo 2).

QT Birinci Değer Ortalaması ile QT İkinci Değer Ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,008). QT Birinci Değer Ortalaması (380,69±22,46), QT İkinci Değer Ortalamasından (372,82±19,99) anlamlı derecede farklı ve büyüktü (Tablo 2).

Ortalama QTc Birinci değeri ile Ortalama QTc İkinci değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,001). QTc Birinci değerinin Ortalaması (435,41±16,22), QTc İkinci değerinin Ortalamasından (418,03±13,25) anlamlı derecede farklı ve büyüktü (Tablo 2).

Ortalama Tpe Birinci Değeri ile Ortalama Tpe İkinci Değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,027). Ortalama Tpe Birinci Değeri (81,62±6,009), Ortalama Tpe İkinci Değerinden (79,93±5,52) anlamlı derecede farklı ve büyüktü (Tablo 2).

Tpe/QT Birinci Değer Ortalaması ile Tpe/QT İkinci Değer Ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (<0,001). Tpe/QT Birinci Değerinin Ortalaması (0,221±0,005), Tpe/QT İkinci Değerinin Ortalamasından (0,213±0,004) anlamlı derecede farklı ve büyüktü (Tablo 2).

Tpe/QTc Birinci Değer Ortalaması ile Tpe/QTc İkinci Değer Ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,378>0,05) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada opioid yoksunluğu sırasında ve sonrasında ventriküler repolarizasyonun belirteçleri olan EKG bulguları (QT, QTc, TPE/QT, TPE/QTc oranları) karşılaştırıldı. Opioid kullanımı ve kesilmesi sırasındaki kardiyak fizyoloji ile ilgili bilgiler, çalışmamızın bulgularını yorumlamamıza rehberlik etmektedir.

Kronik opioid kullanımının, beyin sapı locus coeruleus'taki noradrenerjik nöronların adaptasyonunu indüklediği bilinmektedir. Opioidin aniden

Tablo 1. Sosyodemografik bilgiler

Grup	Ortalama ± Standart Sapma	n	%
Yaş (yıl)	29,42±6,741		
Opioid kullanım süresi (yıl)	8,70±5,347		
Opioid dozu gram	2,98±1,645		
Cinsiyet	Erkek	81	90,0
	Kadın	9	10,0
Eğitim durumu	İlkokul	14	15,6
	Ortaokul	51	56,7
	Lise	21	23,3
	Üniversite	4	4,4
Medeni durum	Bekar	62	68,9
	Evli	16	17,8
	Boşanmış	12	13,3
Çalışma durumu	Çalışıyor	31	34,4
	Çalışmıyor	55	61,4
	Öğrenci	4	4,4
Sigara kullanımı	Yok	0	0,0
	Var	90	100,0
Ek tıbbi hastalık	Yok	81	90,0
	var	9	10,0
Ailede madde öyküsü	Yok	73	81,1
	Var	17	17,9
Ruhsal hastalık	Yok	48	46,7
	Var	42	53,3
Ailede ruhsal hastalık	Yok	86	95,6
	Var	4	4,4

Tablo 2. Opioid yoksunluğu sırasında (birinci) ve sonrasında (ikinci) EKG Değişiklikleri

	n	Ortalama	Ortalama fark	SS	t	SD	p
Nabız Birinci	90	74,56	-3,79	11,407	-2,630	89	0,01*
Nabız İkinci	90	78,33		8,834			
QT Birinci	90	380,69	7,87	22,460	2,727	89	0,08*
QT İkinci	90	372,82		19,998			
QTc Birinci	90	435,41	17,38	16,22	14,339	89	0,001*
QTc İkinci	90	418,03		17,79			
Tpe Birinci	90	81,62	1,69	6,009	2,256	89	0,027*
Tpe İkinci	90	79,93		5,524			
Tpe/QT Birinci	90	0,221	0,008	0,005	11,236	89	0,000*
Tpe/QT İkinci	90	0,213		0,004			
Tpe/QTc Birinci	90	0,188	-0,001	0,016	-0,887	89	0,378
Tpe/QTc İkinci	90	0,189		0,013			

*p<0,05; QTc: Düzeltilmiş QT Aralığı; SD: Serbestlik Derecesi; SS: Standart Sapma

kesilmesi ile ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinin çoğu noradrenerjik hiperaktivite ile sonuçlanır (5,6). Ayrıca opioid kullanımı ve hERG (insan Ether-à-go-go-Related Gene) gibi bazı genler yoluyla kardiyak potasyum kanallarının bloke edilmesi sonucunda QTc aralığının uzadığı bildirilmiştir (23). Beş yüz on bir opioid bağımlısı üzerinde yapılan bir çalışmada, en yaygın EKG anormallikleri ST anormallikleri, QTc uzaması ve uzamış R- ve/veya S dalgalarıdır (24). Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan iki opioid-agonist ilaç olan metadon ve buprenorfin, dünya çapında opioid tedavisi programlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (25). Metadon ile yapılan bir çalışmada; QT süresi metadon grubunda kontrol ve buprenorfin gruplarına göre dozdan bağımsız olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (26). Metadon, terapötik dozlarda bile önemli QTc artışları ile ilişkilendirilmiştir ve ölümcül olabilen bir ventriküler aritmi olan Torsades de Pointes'e neden olduğu gösterilmiştir (27). Başka bir çalışmada; opioid kullanan ve kullanmayan iki grup arasında QTc aralığı sırasıyla 460 ve 386 ms olarak bulunmuştur. Vakaların %59,3'ünde ve kullanmayanların hiçbirinde uzamış QTc aralığı saptanmamıştır. Opioid kullanım dozu ve süresi açısından QTc süreleri arasında fark gözlenmemiştir (28). Lofeksidin ayrıca opioid yoksunluğunun tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk nonopioid ilaçtır (29). Opioid yoksunluğu sırasında kullanılan bir molekül olan lofeksidin ile QTc'de artış saptanmıştır. Ancak lofeksidin tedavisine başlamanın birinci ve ikinci günlerinde QTc'de artış saptanırken, yedinci günde QTc düzeyi bazal düzeyin altına düşmüştür (30). Kardiyomiyositler (kalp kası hücreleri) üzerine yapılan bir çalışmada; Metadon, buprenorfin, norbuprenorfin, naltrekson ve nalokson arasında sadece metadonun hERG kanallarını bloke ederek QTc'yi etkilediği bulunmuştur (31). Çalışma grubumuzda; yoksunluk sırasında buprenorfin kullanılmıştır, ancak tedaviye başlanmadan önce EKG değerlendirmesi yapılmıştır. Buprenorfinin QT aralığı uzaması ve torsades de pointes ventriküler aritmiler ile ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da vardır (32,33). Bu nedenle metadon tedavisi sırasında QTc uzaması gelişen olgularda buprenorfinin daha güvenli bir alternatif olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (34,35). Buprenorfinin metadondan farklı olarak yaygın olarak kullanılan doz aralığında QTc üzerine etkisinin olmadığı da belirtilmektedir (36). Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde buprenorfinin dozunun kişiye göre belirlenmesi ve günlük dozların ortalama 8-16 mg olarak kullanılması gerektiği yaygın olarak belirtilmektedir (37). Bunlar çalışmamıza dâhil edilen hastalarımızda kullanılan buprenorfin/nalokson dozları ile uyumludur.

Tedavi öncesi ve sonrası QTc değerlerine bakıldığında, yoksunluk başlangıcında QTc, Tpe, Tpe/QTc oranları daha yüksektir. Çalışmamızın verilerine dayanarak, opioid agonistlerinin yoksunluk döneminde verilmesinin mi yoksa kronik opioid alımının mı QTc uzamasına neden olduğunu anlamak zordur. Ancak bizim çalışmamızda QTc oranı özellikle yoksunluk döneminde, yoksunluk sonrasında göre daha yüksek bulunmuştur.

Morfin bağımlı farelerde yapılan çalışmalar, morfin çekilmesi sırasında kalpte gözlenen değişikliklerin periferik mi yoksa merkezi mi olduğunu belirlemedi. Bir çalışmada morfine bağımlı sıçanlar, aylık sırasında nalokson, metiyodid ve N-metil levallorfan verilerek elektrokimyasal algılama yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile araştırılmış ve sağ ventrikülde katekolaminlerde belirgin artış gözlenmiştir (38). Opioid bloker nalokson ile yoksun bırakılan morfin bağımlısı fareler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada; kalp hücrelerinde noradrenalin ve dopamin döngüsünde artış, katekolaminerjik nöronların hiperaktivitesinde artış ve cAMP'de artış olduğu gözlemlendi. Böylece yoksunluk sırasında kardiyak fonksiyonlarda değişiklikler gözlenmiştir (9). Geri çekilme sırasında katekolaminerjik nöronların hiperaktivitesini artırmasının olası mekanizmaları; koroner akım rezervinde azalma; mikrovasküler disfonksiyon; katekolaminlerin siklik AMP aracılı aşırı kalsiyum yüklemesi yoluyla kardiyak miyositler üzerindeki doğrudan etkileri; oksijenden türetilen serbest radikaller; bir interstisyel mononükleer enflamatuvar yanıt olarak kontraktıl bant nekrozu; aterosklerotik damarların birleştiği yerde tromboz oluşumu; artmış kan basıncı ve ventriküler kontraktilitedir (39,40). Ayrıca opioid bırakma döneminde; azalmış subendokardiyal perfüzyon, pulmoner ödem ve kardiyak aritmilerin katekolamin salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41,42). Benzer şekilde kontrol grubu, buprenorfin kullanan stabil grup ve opioid yoksunluk grubundan oluşan bir çalışmada; yoksunluk grubunda subendokardiyal perfüzyonun anlamlı olarak azaldığı görüldü (41). Literatüre ve çalışmamızın verilerine göre yoksunluk döneminde katekolaminlerdeki artışın kardiyak fonksiyonları etkilediğini ve kardiyak perfüzyonun azaldığını dolayısıyla ventriküler aritmi gibi kardiyak risklerin artabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Örneklem çoğunluğunun kronik madde kullanıcıları ve şiddetli yoksunluk belirtileri olan hastalardan oluşması nedeniyle, yoksunluk dönemindeki ekokardiyografik değişiklikler ile yoksunluğun şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması mümkün olmamıştır. İleride yapılacak çalışmalarda düşük-orta-ağır yoksunluk bulguları ile ekokardiyografik değişiklikler arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak incelenmesinin planlanması önemli olacaktır. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmamakta olup, hastaların opioid yoksunluk tedavisi sırasında ek medikal ilaçlar kullanılmıştır. Ketiapin bu ilaçlar arasında en yaygın olanıdır. Psikiyatri hastalarıyla yapılan çalışmalarda QT aralığının uzaması gibi kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıyabilecekleri ve özellikle ketiapin kullanımının bu duruma katkı sağladığı belirtilmektedir (43,44). Mirtazapin, detoksifikasyon sırasında sedatif etkisi nedeniyle ketiapin'den sonra en sık kullanılan ek ilaçtır. Çalışmalar mirtazapinin QTc'yi etkilemediğini göstermektedir (45,46). Ancak yoksunluk döneminde kullanılan ketiapinin QT uzaması potansiyeline rağmen 1. EKG'lerin QTc intervallerinin 2. EKG'ye göre daha uzun olduğunun tespit edilmesi önemlidir.

Opioid yoksunluk sendromunun semptomlarından birinin taşikardi olduğu ve bunun ekokardiyografik değişikliklere neden olabileceği bilinmekle birlikte hızlı kalp atışlarında QT aralığının kısalacağı da bilinmektedir (47). Çalışmamızda QT aralığını düzeltmede en sık kullanılan formül olan Bazett'in karekök formülü kullanılmıştır (22). Uzamış QTc intervali ortamında ortaya çıkan bir ventriküler taşikardi olan Torsades de Pointes (TdP), genellikle asemptomatik olan ancak senkop ve ani ölümle seyreden malign bir aritmidir (48). Geniş, prospektif, popülasyona dayalı çalışmalar, QTc uzamasını artmış mortalite ile ilişkilendirmiştir ve başlangıçtaki uzamış QTc aralığı, yaşamı tehdit eden aritmi için bir risk faktörüdür (49). Opioid yoksunluğu sırasında meydana gelen uzamış QTc'nin saptanması ve takibi esastır.

Sonuç olarak çalışma grubumuzda; kardiyak aritmi ve düşük koroner kalp hastalığı skorları için risk belirleyicisi olan QT uzamasına neden olan faktörler dışlanmasına rağmen, ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin opioid yoksunluğu sırasında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Opioid yoksunluğu sırasında adrenerjik aktivitenin artması ve ventriküler aritmi riskinin yoksunluk sonrası döneme göre artması, opioid yoksunluğu sırasında kardiyak risklere daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda opioid kullanım bozukluğunun yoksunluk döneminde ilaç tedavileri planlanırken kardiyak güvenliğin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Etik Komite Onayı: Etik Kurul Onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastaları Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 22.06.2020, No: 24).

Hasta Onamı: Çalışmaya dahil edilen her katılımcıdan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BÜ, Fİ, Sİ; Tasarım- BÜ, Fİ, Sİ; Denetleme- BÜ, Fİ, Sİ; Kaynaklar- BÜ, Fİ, Sİ; Malzemeler- BÜ, Fİ, Sİ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BÜ, Fİ, Sİ; Analiz ve/veya Yorum- BÜ, Fİ, Sİ; Literatür Taraması- BÜ, Fİ, Sİ; Yazıyı Yazan- BÜ, Fİ, Sİ; Eleştirel İnceleme- BÜ, Fİ, Sİ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Merz F. United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2017. Wien: Vereinte Nationen 2017. SIRIUS - Zeitschrift Für Strategische Analysen. 2018;2:85-86. [Crossref]
- Seth P, Rudd RA, Noonan RK, Haegerich TM. Quantifying the epidemic of prescription opioid overdose deaths. Am J Public Health. 2018;108:500-502. [Crossref]
- Bose J, Hedden SL, Lipari RN, Park-Lee E.; SAMHSA. 2017 NSDUH Annual National Report. [Cited 2022 August]. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/report/2017-nsduh-annual-national-report>
- American Psychiatric Association. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA; 2013. [Crossref]
- Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. Sci Pract Perspect. 2002;1:13-20. [Crossref]
- Mazei-Robison MS, Nestler EJ. Opioid-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area and locus coeruleus catecholamine neurons. Cold Spring Harbor Perspect Med. 2012;2:a012070. [Crossref]
- Tetrault JM, O'Connor PG. Management of opioid intoxication and withdrawal. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Siatz R, editors. Principles of Addiction Medicine, 4th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 589-606. <https://www.amazon.com/Principles-Addiction-Medicine-Richard-Ries/dp/0781774772?asin=0781774772&revisionId=&format=4&depth=1>
- Holaday JW. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1983;23:541-594. [Crossref]
- Milanés MV, Fuente T, Laorden ML. Catecholaminergic activity and 3', 5' -cyclic adenosine monophosphate levels in heart right ventricle after naloxone induced withdrawal. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2000;361:61-66. [Crossref]
- Rabdan J V, Milanés MV, Laorden ML. Effects of acute administration of morphine on right atrial catecholamine content and heart rate in chronically morphine-treated rats. Br J Anaesth. 1997;78:439-441. [Crossref]
- Rabdan JV, Milanés MV, Laorden ML. Changes in right atrial catecholamine content in naïve rats and after naloxone-induced withdrawal. Br J Anaesth. 1998;80:354-359. [Crossref]
- Chan R, Irvine R, White J. Cardiovascular changes during morphine administration and spontaneous withdrawal in the rat. Eur J Pharmacol. 1999;368:25-33. [Crossref]
- Biswas AK, Feldman BL, Davis DH, Zintz E A. Myocardial ischemia as a result of severe benzodiazepine and opioid withdrawal. Clin Toxicol. 2005;43:207-209. [Crossref]
- Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. Am J Cardiol. 1982;50:1099-1103. [Crossref]
- Sun LS, Legato M J, Rosen TS, Steinberg SF, Rosen MR. Sympathetic innervation modulates ventricular impulse propagation and repolarisation in the immature rat heart. Cardiovasc Res. 1993;27:459-463. [Crossref]
- Dural M, Mert KU, Iskenderov K. Evaluation of TpE interval, TpE/QT Ratio, and TpE/QTc ratio in patients with mitral valve stenosis before and after balloon valvuloplasty. Anatol J Cardiol. 2017;18:353-360. [Crossref]
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet. 2000;355:1048-1052. [Crossref]
- Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. JPN. 2000;25:154-160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1408064/>
- Wesson DR, Ling W. The Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs. 2003;35:253-259. [Crossref]
- Altıntoprak AE, Evren EC, Aydemir Ö, Yapıcı Eşlek, Can Y, Mutlu E et al. Reliability and validity study of the Turkish version of the clinical opioide withdrawal scale. Noro Psikiyatrs Ars. 2015;52:89-94. [Crossref]
- Schneer S, Bachar GN, Atar E, Koronowski R, Dicker D. Evaluation of Framingham and systematic coronary risk evaluation scores by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic adults. Am J of Cardiol. 2013;111:700-704. [Crossref]
- Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. Circulation. 1998;98:2160-2167. [Crossref]
- Wedam EF, Haigney MC. The impact of opioids on cardiac electrophysiology. Curr Cardiol Rev. 2016;12:27-36. [Crossref]
- Wallner C, Stöllberge C, Hlavín A, Finsterer J, Hager I, Hermann P. Electrocardiographic abnormalities in opioide addicts. Addiction. 2008;103:1987-1993. [Crossref]
- Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the Food and Drug Administration. Addiction. 2015;110:1468-1475. [Crossref]
- Isbister GK, Brown AL, Gill A, Scott AJ, Calver L, Dunlop AJ. QT interval prolongation in opioide agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2274-2282. [Crossref]
- Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:666-672. [Crossref]
- Javadi HR, Mirakbari SM, Allami A, Yazdi Z, Katebi K. Opium-associated QT interval prolongation: a cross-sectional comparative study. Indian J Crit Care Med. 2021;25:43-47. [Crossref]
- Fishman M, Tirado C, Alam D, Gullo K, Clinch T, Gorodetzky CW; CLEEN-SLATE Team. Safety and efficacy of lofexidine for medically managed opioide withdrawal: a randomized controlled clinical trial. J Addict Med. 2019;13:169-176. [Crossref]
- Darpö B, Perner M, Longstreth J, Ferber G. Effect of lofexidine on cardiac repolarization during treatment of opioide withdrawal. Drug Alcohol Depend. 2019;205:107596. [Crossref]
- Tran PN, Sheng J, Randolph AL, Baron AZ, Thiebaud N, Ren M et al. Mechanisms of QT prolongation by buprenorphine cannot be explained by direct hERG channel block. PLoS One. 2020;6;15:e0241362. [Crossref]
- Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø, Bathen J, Skogvoll E, Spigset O. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine -relation to doses and serum concentrations. Drug Alcohol Depend. 2013;129:88-93. [Crossref]
- Fareed A, Patil D, Scheinberg K, Blackinton Gale R, Vayalappalli S, Casarella J et al. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone versus buprenorphine maintenance treatment: a 5-year follow-up. J Addict Dis. 2013;32:244-51. [Crossref]

34. Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ et al. QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis.* 2011;30:283–306. [\[Crossref\]](#)
35. Brogdon H, Facer KL, Cox EJ, Carlson RH Jr, Wurzel JF 3rd. Rapid transition to buprenorphine in a patient with methadone-related QTc interval prolongation. *J Addict Med.* 2022;16:488–491. [\[Crossref\]](#)
36. Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *J Addict Dis.* 2008;27:31–35. [\[Crossref\]](#)
37. Hjelmsström P, Banke Nordbeck E, Tiberg F. Optimal dose of buprenorphine in opioid use disorder treatment: a review of pharmacodynamic and efficacy data. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46:1–7. [\[Crossref\]](#)
38. Milanés MV, Martínez MD, González-Cuello A, Laorden ML. Evidence for a peripheral mechanism in cardiac opioid withdrawal. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2001;364:193–198. [\[Crossref\]](#)
39. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32:847–857. [\[Crossref\]](#)
40. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539–548. [\[Crossref\]](#)
41. Reece AS, Hulse GK. Elevation of central arterial stiffness and vascular ageing in opioide withdrawal: cross-sectional and longitudinal studies. *Cardiovasc Toxicol.* 2013;13:55–67. [\[Crossref\]](#)
42. van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:125–132. [\[Crossref\]](#)
43. Kim A, Lim KS, Lee H, Chung H, Yoon SH, Yu K-S et al. A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31:210–217. [\[Crossref\]](#)
44. Aghaieenia N, Brahm NC, Lussier KM, Washington NB. Probable quetiapine-mediated prolongation of the QT interval. *J Pharm Pract.* 2011;24:506–512. [\[Crossref\]](#)
45. Allen ND, Leung JG, Palmer BA. Mirtazapine's effect on the QT interval in medically hospitalized patients. *Ment Health Clin.* 2020;10:30–33. [\[Crossref\]](#)
46. Jasiak NM, Bostwick JR. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1620–1628. [\[Crossref\]](#)
47. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation.* 1991;84:1516–1523. [\[Crossref\]](#)
48. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54:1–13. [\[Crossref\]](#)
49. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105:1943–1948. [\[Crossref\]](#)