

Sigara ve Alkol Kullanımı ile i.v. Tek Doz Propofolün Serum Lidokain Düzeyleri Üzerine Etkisi

THE EFFECTS OF SINGLE IV DOSE PROPOFOL AND CIGARETTE - ALCOHOL CONSUMING ON SERUM LIDOCAINE LEVELS

Tuğba ELMAS¹, Ömür MAVİOĞLU², Sermin ÖZTEKİN², Zahide ELAR², Hülya GÜVEN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Lidokain anestezi uygulamalarında endotrakeal entubasyonla oluşabilen sempatomimetik yanıtı önlemek amacıyla oldukça yaygın olarak kullanılan bir lokal anestetik ve antiaritmik ajandır.

Lidokain karaciğerde başlıca CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimleri ile yıkılmaktadır. Aynı izoenzimler üzerinde etkili ajanlardan biri olan propofol CYP3A4 inhibisyonu yaparken, alkol CYP2E1 ve CYP3A4, sigara ise CYP1A2 ve CYP2E1 izoenzimlerini indüklemektedir. Bu çalışmada i.v. tek doz propofol uygulamasının ve kronik sigara-alkol kullanımının i.v. bolus olarak verilen lidokainin kan serum düzeyleri üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: ASA I-II grubu 26 erişkin hasta, sigara-alkol kullanım öykülerine ve kullanılan induksiyon ajanına göre dört grupta değerlendirildiler. 1. grup kronik sigara kullanan hastalar, 2. grup kronik sigara ve alkol kullanan hastalar, 3. ve 4. grup ise sigara ve alkol kullanmayan hastalardan oluşmaktaydı. 1., 2. ve 3. grupta anestezi induksiyonu için propofol kullanılırken 4. grupta (kontrol grubu) anestezi induksiyonunda tiyopental kullanıldı. Anestezi induksiyonundan hemen önce tüm hastalara 1 mg/kg intravenöz lidokain uygulandı. Lidokain düzeyleri ölçümü için 1., 5., 10., 20., 40. ve 60. dakikalarda 1'er ml arteriyel kan örnekleri alındı.

Bulgular: Gruplar arasında serum lidokain doz zaman eğrilerinde ve eğri altında kalan alanlarda [EAA (0-60) µg/ml /dak] istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Ölçülen zamanlarda serum lidokain konsantrasyonları da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Bu çalışmada, kronik sigara-alkol kullanımının ve bu hastalara uygulanan tek doz i.v. bolus propofolün, serum lidokain düzeylerini anlamlı biçimde etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Lidokain, sitokrom P450, propofol, alkol, sigara

SUMMARY

Objective: Lidocaine is a widely used local anesthetic and antiarrhythmic agent to prevent sympathomimetic reactions associated with endotracheal intubation in general anesthesia.

Lidocaine is mainly metabolized by cytochrome CYP1A2 and CYP3A4 isoenzymes in the liver. Propofol inhibits CYP3A4, whereas ethanol CYP2E1, CYP3A4 and tobacco induces CYP2E1, CYP1A2 isoenzymes mainly.

In this study our aim was to evaluate the effect of propofol (single i.v. dose) and chronic cigarette + alcohol consumption on serum lidocaine concentrations.

Material and method: Twenty six ASA I-II adult patients undergoing elective surgery were enrolled in the study. The patients were assigned to one of four study

Hülya GÜVEN

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Farmakoloji AD
35340 Inciraltı / İZMİR
Tel: 232-2777777/3900
Fax: 232-2590541
e-mail: hulya.guven@deu.edu.tr

groups. Group 1 were chronic smokers, Group 2 were both alcohol and cigarette consumers, Groups 3 and 4 consisted of non-smokers and non-alcoholics. Group 1- 3 received propofol while Group 4 (the control group) received thiopental for the induction of anesthesia. Before the induction of general anesthesia, all patients received 1mg/ kg 2 % lidocaine hydrochloride i.v bolus. Arterial blood samples were drawn at 1, 5, 10, 20, 40, and 60 minutes.

Results: There were no significant differences in the area under the curves (AUC₀₋₆₀, µg/ml/min) between the groups. Similarly there was no significant difference in the measured levels of lidocaine at any time point between the groups (p>0.05).

Conclusion: In conclusion, it has been found that the administration of a single dose of propofol and chronic cigarette-alcohol consumption have no effect on serum lidocaine concentrations.

Key words: Lidocaine, cytochrome P450, CYP, propofol, alcohol, smoking

Propofol ve tiyopental genel anestezi uygulamalarında sıklıkla kullanılan induksiyon ajanlarıdır (1). Lidokain ise hastalarda endotrakeal entübasyonla oluşabilecek taşikardi, hipertansiyon ve kardiyak aritmi gibi semptomimetik yanıtları önlemektedir (2). Ayrıca geriyatrik olgularda entübasyon sırasında ortaya çıkabilen öksürük refleksini baskılayıcı etkisi de bulunmaktadır (3). Lidokain karaciğer sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile yıkılmakta, bu enzimlerin induksiyonu ya da inhibisyonu ilacın metabolizmasını etkileyerek etkinliğini değiştirebilmektedir. CYP1A2 ve CYP3A4 lidokainin yıkılmasında başlıca rol oynayan izoenzimlerdir (4). Bu enzimlerin inhibisyonu lidokain kan düzeylerini artırarak toksisiteye yol açabilmekte, induksiyonu ise lidokain etkinliğini düşürebilmektedir.

Propofol; çok-kısa etki süreli bir anestezi madde olup, derlenme hızı ve sorunsuz olması nedeniyle de genel anestezi induksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Propofol CYP3A4 izoenzimini inhibe etmekte; midazolam gibi bazı ilaçların metabolizmasını etkilemektedir (5). Sigara CYP1A2 ve CYP2E1, alkol ise CYP2E1 ve CYP3A4 izoenzimlerini indükleyerek birçok ilacın etkinliğini değiştirebilmektedir (6-8).

Bu çalışmada tek doz i.v. bolus propofol uygulamasını ve kronik sigara-alkol kullanımını, tek doz i.v. bolus olarak verilen serum lidokain düzeyleri üzerine etkilerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu izni ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra başlatıldı. Yaşları 21-67 arasında değişen (ortalama 46,1±2,6) ve ortopedi, kulak-burun-boğaz, genel cerrahi bölümlerinde çeşitli nedenlerle elektif olarak operasyona alınan ASA I-II grubu 26 erişkin hasta araştırmaya katıldı. Hastalar sigara-alkol kullanım öykülerine ve kullanılan induksiyon ajanına göre dört grup olarak çalışıldı. 1.grup (n:7) kronik sigara içicilerinden oluşuyordu (ortalama 22,0 ± 5,1 sigara / gün, en az 10 yıl), 2.grup (n:7) sigara ve alkol kullananlar (ortalama 59,0 L/yıl ± 15,0 saf etanol/ gün en az 10 yıl; ortalama 25,6 ± 4,2 sigara /gün en az 10 yıl), 3. (n:5) ve 4. (n:7) gruplar ise son 10 yıldır sigara ve alkol kullanmayanlardan oluşmaktaydı. Sigara ve alkol kullanımı özel olarak sorgulandı. İlk üç grupta genel anesteziye induksiyon ajanı olarak propofol, 4.grupta (kontrol grubu) ise tiyopental kullanıldı. Kontrol grubunda; karaciğer sitokrom P-450 izoenzimleri üzerine herhangi bir indükleyici ya da inhibe edici etkisinin bulunmaması nedeniyle tiyopental uygulaması tercih edildi (9).

Öyküsünde karaciğer, kalp ya da nörolojik hastalığı olan, herhangi bir ilaca karşı alerjisi bulunan ya da CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2E1 izoenzimlerini etkileyecek ilaçları kullanan hastalar araştırma dışı bırakıldı. Kronik alkol kullanımı olan hastalardan; karaciğer hasarı bulgusu olduğunu gösteren bir klinik ya da laboratuvar bulgusu saptanmayanlar araştırmaya dahil edildi. Hastalar ameliyattan bir gece önce oral diazepam ile premedike edildiler. Operasyon süresince EKG ve pulso oksimetri ile monitorize edildiler.

Sıvı ve ilaç uygulamaları için i.v kanülasyon,

arteriyel basınç izlemi ve kan örnekleri almak için ise radial arter kanülasyonu uygulandı. Anestezi induksiyonuna başlamadan hemen önce %2'lik lidokain hidroklorür (1mg/kg) i.v bolus olarak uygulandı. 1., 2. ve 3. gruplarda anestezi induksiyonu i.v. 1 µg/kg fentanil ve i.v. 2 mg/ kg propofol bolus enjeksiyonu ile gerçekleştirildi. Bolus i.v. 0,1 mg/kg vekuronyum uygulamasının ardından yaklaşık iki dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. 4.grupta ise anestezi induksiyonu; i.v 1 µg/kg fentanil, i.v. 5 mg/kg tiyo-pental bolus enjeksiyonu ve hemen ardından i.v 0,1 mg/kg vekuronyum ile gerçekleştirildi. Genel anestezi idamesi bütün gruplar için 1% vol. izofluran + 50% N2O ve 50% O2 ile sağlandı.

i.v. bolus lidokain uygulanmasından sonra 1,5., 10.,20.,40. ve 60. dakikalarda serum lidokain düzey ölçümü için 1'er ml arteriyel kan örneği alındı. Kan örnekleri düz tipte 3000 rpm de santrifüj edildikten sonra -20°C de saklandı. Serum lidokain düzeyi ölçümü için EMIT®(Syva,PaloAlto,CA) ticari kiti kullanıldı.

Lidokainin terapötik aralığı 1,5 – 5,5 µg/ml olup; lidokainin analizi için kullandığımız ticari kitin 1-12 µg/ml arasındaki değerleri doğru olarak ölçtüğü, 0,5 µg/ml'nin altındaki değerlerde de doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (10).

Sonuçlar ortalama ± SEM olarak gösterildi. Eğri altında kalan alan hesaplamaları [EAA (0-60) µg/ml /dak)] lineer trapezoidal metotla yapıldı. Hasta karakteristikleri non parametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Gruplar arası fark Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik bilgileri; yaş, cinsiyet, operasyon tipi, rutin kan değerleri (hemoglobin, hematokrit, albumin), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP) ve böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta gruplarının demografik özellikleri

Gruplar	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Kilo (kg)	ASA (I/II)	Operasyon tipi (L/O/Or)	Kan değerleri Hb (12-16 g/dL) Albumin (3.9-5.1g/dL) Het (%30-36)	Karaciğer Fonksiyon testleri ALT(0-41 U/L) AST(0-50 U/L) ALP(34-270U/L)	Böbrek fonksiyon testleri BUN (6-20mg/dL) Creatinin (0.8-1.4 mg/ dL)
Grup 1 (n=7)	46,4 ± 4,14	4/3	66,7± 4,3	6/1	4/3	14,0±0,3 3,8±0,1 40,1±1,3	19,2±4,2 24,7±7,2 120,7±28,4	11,6±1,3 0,9± 0,0
Grup 2 (n=7)	45,0 ± 5,0	7/0	76,2± 5,5	5/2	2/3/2	14,9±0,5 3,9±0,1 43,5±1,3	23,2±4,1 19,0±2,4 120,4±25,3	13,8±1,0 1,0± 0,0
Grup 3 (n=5)	57,2± 6,7	2/3	67,8± 2,9	2/3	2/1/2	13,8±0,5 3,9±0,2 38,9±1,4	30,8±8,6 30,8±6,6 116,6±33,6	15,2±1,7 0,9±0,0
Grup 4 (n=7)	39,2 ± 6,4	2/5	72,0± 4,2	5/2	4/2/1	13,0±0,8 3,8±0,2 38,3±2,2	17,4±1,5 20,2±4,1 118,2±34,7	13,0±1,0 0,9±0,0

M.= Laparotomi, Or= ortopedik cerrahi, O= Otorinolaringölojik cerrahi

Grup 1: Sigara kullananlar (propofol), Grup 2 : Sigara ve alkol kullananlar (propofol), Grup 3: Sigara ya da alkol kullananlar (propofol) ; Grup 4: Sigara ya da alkol kullananlar (tiyo-pental)

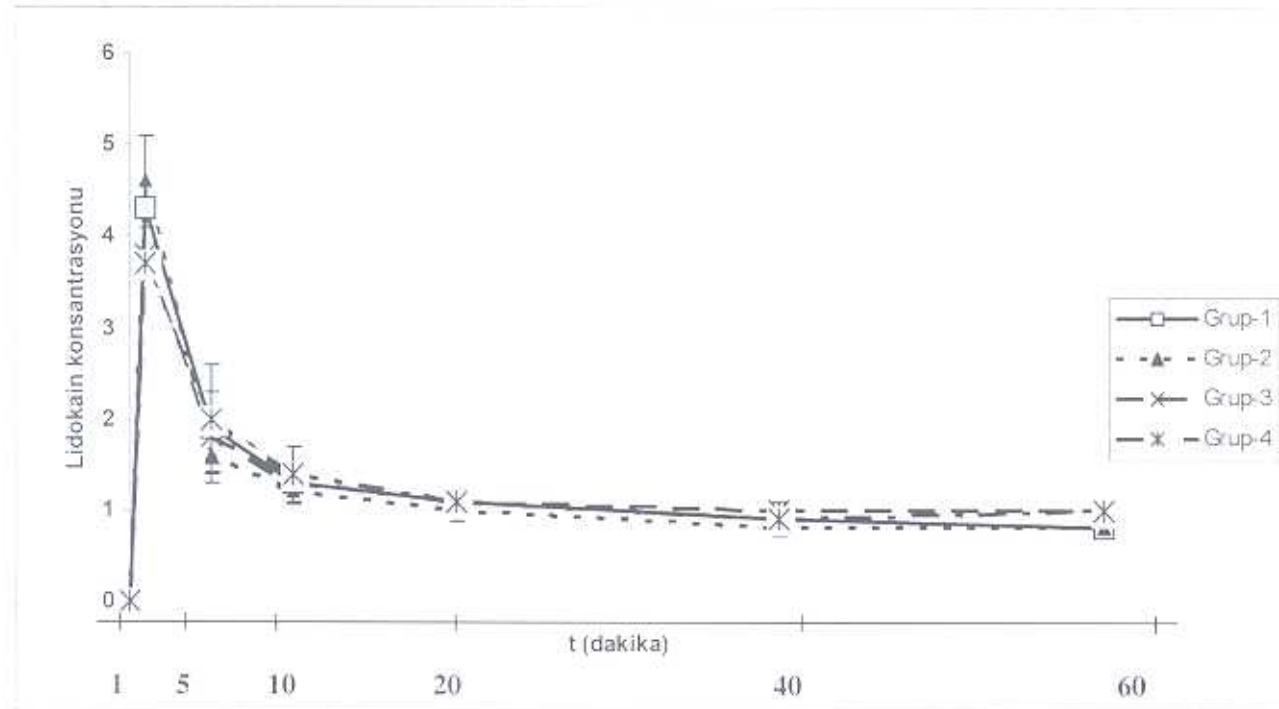
Gruplar arasında yaş, kilo, operasyon tipi, rutin kan değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hiçbir hastada lidokain toksisitesi izlenmedi. Kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı da gruplar arasında farklılık göstermedi.

Lidokainın sistemik bolus uygulanmasından sonraki 1. dakika ortalama değer $4,0 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ olarak izlendi, 60 dakika sonunda ulaşılan ortalama değer ise

$0,9 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlendi.

Gruplar arasında; serum lidokain doz-zaman eğrilerinde (Şekil 1) ve eğri altında kalan alanlarda [EAA (0- 60) $\mu\text{g/mL/dak}$] istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo II) ($p > 0,05$).

Ölçülen zamanlarda serum lidokain konsantrasyonları da hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 1) ($p > 0,05$).



Şekil 1. Serum lidokain konsantrasyon – zaman eğrisi

Grup 1: Sigara kullanmayanlar (propofol), Grup 2: Sigara ve alkol kullananlar (propofol), Grup 3: Sigara ya da alkol kullanmayanlar (propofol), Grup 4: Sigara ya da alkol

Tablo II: Lidokain (EAA) $0-60 \mu\text{g/mL/dak}$ değerleri

Gruplar	(1)	(2)	(3)	(4)
EAA $0-60 \mu\text{g/mL/dak}$	$69,7 \pm 7,1$	$74,8 \pm 4,2$	$75,7 \pm 6,0$	$77,0 \pm 4,2$

TARTIŞMA

Daha önceki araştırmalar lidokainin ana metaboliti olan MEGX'e dönüşümünün sitokrom P450 (CYP3A4) izoenzimi ile olduğunu göstermektedir (8,11). Wang ve ark (4) ise güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksaminin MEGX oluşumunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu nedenle CYP3A4 ve CYP1A2'nin lidokain metabolizmasında rol oynayan ana izoenzimler olduğu belirlenmiştir.

Propofol, sık kullanılan bir genel anestezi ajanı olup CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 gibi birçok sitokrom P450 enzimini inhibe ettiği bilinmektedir (12). Janicki ve ark (13) propofolün CYP2B1 ve CYP1A1 izoenzimlerini inhibe ederek alfentanil ve sulfentanil metabolizması ile etkileştiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Hamaoka ve ark (5) propofolün CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek midazolam klirensini azalttığını göstermişlerdir. Biz, araştırmamızda propofolün serum lidokain düzeyleri üzerine inhibe edici bir etkisinin olmadığını saptadık. Hamaoka ve ark çalışmasında (5), i.v bolus propofol uygulamasının ardından bir saat süre ile propofol infüzyonuna devam edilmiştir. Araştırmamızda ise propofol tek doz intravenöz bolus olarak uygulanmıştır. Propofol çok kısa etki süreli bir ajan olması nedeniyle tek doz bolus olarak verilmesi enzim inhibisyonu oluşturmak için yeterli olmayabilir. Bu da, bulgularımızın Hamaoka ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuçlardan farklı çıkmasını açıklamaktadır.

Ayrıca, Mc Killop ve ark (12) da propofolün in vivo olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimleri aktivitesi üzerine relatif olarak düşük etkisi olduğunu (%40-51) göstermişler ve bu nedenle propofolün sitokrom P450 enzim inhibisyonu yoluyla belirgin bir ilaç etkileşimine yol açabileceği sonucuna varılmasının güç olduğunu belirtmişlerdir.

Sigaranın sitokrom P450 enzim indüksiyonuna neden olarak pek çok ilacın metabolizmasını artırdığı bilinmektedir. Özellikle sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerine olan etkileri bu indüksiyona neden

olmaktadır (7,8,14). Öte yandan kronik alkol kullanımı da mikrozomal etanol oksitleyici sistemde (MEOS) indüksiyon oluşturmakta ve başlıca CYP2E1 ve CYP3A4 izoenzimlerinde indüksiyona yol açmaktadır (6,15). CYP2E1 izoenzimi MEOS sistemi içinde olan çeşitli bileşiklerin toksik metabolitlerine dönüşümünde rol oynayan ve kronik alkol alımında indüklenen başlıca izoenzimdir (6,15,16). Kısa süreli alkol kullanımı ise paradoksal biçimde CYP2E1 izoenziminde inhibisyona yol açmaktadır (6). Yapılan araştırmalarda CYP2E1'in alkolle indüklenen ana izoenzim olduğu ve asetaminofenin alkol ile birlikte alınması durumunda, asetaminofenin toksik metabolitlerine dönüşümünde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (16,17). Kostrobisky ve ark (18) CYP3A'nın da etanol aracılı asetaminofen toksitesinde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir. Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar, sigara ve alkol kullanımının CYP3A4 izoenzimini indüklediğini göstermekteyse de bizim sonuçlarımıza göre bu indüksiyon lidokain metabolizmasını önemli ölçüde etkilememektedir. Bu sonuçlar Isohahni ve ark'nin sonuçları ile uyumludur (19,20). Isohahni ve arkadaşları sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada CYP3A4 izoenziminin iki spesifik inhibitörü olan eritromisin ve itrakonazolun, oral yolla verilen lidokain metabolizması üzerine etkilerinin az olduğunu, intravenöz yolla verilen lidokain farmakokinetiğinin ise etkilenmediğini göstermişlerdir.

Huet ve ark (21) ise araştırmalarında kronik sigara kullanan kişilerde sigara içmeyenlere göre lidokainin oral klirensinin belirgin olarak arttığını ancak sistemik klirensin değişmediğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak, lidokain metabolizmasında rol oynayan CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimlerinin uygulanan tek doz intravenöz propofol ile inhibe edilmediği ve serum lidokain düzeylerinin anlamlı biçimde etkilenmediği izlenmiştir. Ayrıca kronik sigara ve alkol kullanımının da serum lidokain düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak, lidokain metabolizmasının uzun süreli propofol infüzyonundan etkilenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fleischmann E, Akca O, Wallner T et al. Onset time, recovery duration, and cost with four different methods of inducing general anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:930-935.
2. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesth* 2000;93:95-103.
3. Yukioka H, Hayashi M, Terai T et al. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation in elderly patients. *Anesth Analg* 1993; 77:309-312.
4. Wang JS, Backman JT, Taavitsainen JT et al. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metab Dispos* 2000;28:959-965.
5. Hamaoka N, Oda Y, Hase I et al. Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: An in vivo and in vitro study. *Clin Pharm Ther* 1999; 66:110-117.
6. Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:79-90.
7. Miller LG. Recent developments in the study of effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:90-108.
8. Chang GW and Kam CA. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anesthesia* 1999;42-50.
9. Kessler P, Lischke V, Hecker M. Etomidate and thiopental inhibit the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human renal artery. *Anesthesiology* 1996;84:1485-1488.
10. Barone JA, Weisman R, Mangione RA et al. Serum lidocaine concentrations following subcutaneous administration. *Clin Pharm* 1984;3:281-284.
11. Guengerich FP. Catalytic selectivity of human cytochrome P450 enzymes: relevance to drug metabolism and toxicity. *Toxicol Lett* 1994;70:133-138.
12. McKillop D, Wild MJ, Butters CJ, et al. Effects of propofol on human hepatic microsomal cytochrome p450 activities. *Xenobiotica* 1998;28:845-853.
13. Janicki PK, James MFM, Eskine WAR. Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anesth* 1992;69:311-312.
14. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet* 1999;36: 425-438.
15. Salmela KS, Kessova IG, Tsyrdov IB et al. Respective roles of human cytochrome P-450C1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:2125-2132.
16. Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): The first 30 years (1968-1998)- A review. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:991-1007.
17. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 1999;49:291-301.
18. Kostubsky VE, Szakacs JG, Jeffery EH et al. Role of CYP3A in ethanol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143:315-323.
19. Isolahmi MH, Neuvonen PJ, Olkkola KE. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of oral lignocaine. *Pharmacol Toxicol* 1999;84:143-146.
20. Isolahmi MH, Neuvonen PJ, Palkama VJ et al. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:561-565.
21. Huet PM, Lerouer J. Effects of smoking and chronic hepatitis B on lidocaine and indocyanine green kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:208-215.