

# Sigara Kullananlarda Cinsiyet ve Menapozun Serum Lidokain Düzeyleri Üzerine Etkileri

THE EFFECTS OF GENDER AND MENOPAUSE ON SERUM LIDOCAINE LEVELS IN SMOKERS

Sermin ÖZTEKİN<sup>1</sup>, Şule KALKAN<sup>2</sup>, Ömür MAVİOĞLU<sup>1</sup>, Tuğba ELMAS<sup>2</sup>, Zahide ELAR<sup>1</sup>, Hülya GÜVEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Sitokrom P450 enzimi aktivitesinin cinsiyet farkı ve hormonal faktörlerle değişebildiği bilinmektedir. Bu nedenle karaciğerde sitokrom P450 enzimlerinden CYP3A4 ve CYP1A2 tarafından metabolize edilen ve genel anestezi sırasında ortaya çıkabilecek semptomimetik komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılan lidokainin de bu faktörlerden etkilenmesi söz konusu olabilir. Bir çok ilacın metabolizmasından sorumlu olan bu izoenzimlerden CYP1A2, kronik sigara kullanımı ile induklendiği, CYP3A4 izoenzim aktivitesinin ise seks hormonlarından etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle bu izoenzimlerin aktivitesindeki herhangi bir değişiklik bu izoenzimlerle yıkılan ilaçların metabolizmalarını da değiştirebilmektedir.

Araştırmamızda kronik sigara kullanımı öyküsü olan hastalarda genel anestezi induksiyonunda uygulanan lidokain serum düzeyi değerlerinin, kadın-erkek ve menopoz öncesi-sonrası duruma göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Araştırmaya, sırasıyla yaş ortalaması (44,3±4,5, 32,0±2,5 ve 50,0±2,3 yıl) olan altı erkek hasta, altı premenopozal kadın hasta ve altı postmenopozal kadın hasta katıldı. Hastalara genel anestezi induksiyonundan önce 1mg/kg iv. lidokain uygulandıktan sonra 1, 5, 10, 20, 40 ve 60. dakikalarda 1 ml venöz kan örnekleri alınarak serum lidokain düzeyi ölçümü yapıldı.

**Bulgular:** Elde ettiğimiz bulgulara göre, ölçülen zamanlarda serum lidokain konsantrasyonlarında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Yine eğri altında kalan alan [EAA (0-60) µg/ml/dak] ve terminal eliminasyon yarılanma ömründe (t<sub>1/2</sub>) gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

**Sonuç:** Sonuç olarak kronik sigara içicilerinde serum lidokain düzeylerinin cinsiyet farkından ve kadınlarda menopoz faktörlerinden etkilenmediği düşünüldü.

**Anahtar sözcükler:** Lidokain, CYP1A2, CYP3A4, cinsiyet, menopoz

## SUMMARY

**Objective:** It is known that the activity of the human cytochrome P450 is affected by gender or menopausal status. Thus it is possible that lidocaine which is metabolized by cytochrome CYP3A4 and CYP1A2 can also be affected from this factors. Gender differences is more pronounced with CYP3A4 whereas CYP1A2 is induced by chronic smoking mainly. Therefore any changes of the activity of these isoenzymes may compromise the therapeutic effect of the drugs metabolised by these isoenzymes.

This study was designed to determine the effects of gender and menopause factor on serum lidocaine levels in chronic smokers under the general anesthesia.

**Materials and method:** Six men, six premenopausal women and six postmenopausal women aged respectively (44.3 ± 4.5, 32.0 ± 2.5 and, 50.0 ± 2.3 years) received i.v.

Sermin ÖZTEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

İnciraltı, 35540 İZMİR

Tel: 0232 4122815

lidocaine (1mg/kg) before induction of general anesthesia. Serum lidocaine concentration were measured using the enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT<sup>®</sup>) at 1, 5, 10, 20, 40 and 60 minutes.

**Results:** There were no significant difference in the measured levels of serum lidocaine at any time point between the groups. Similarly, there were no significant changes regarding to the area under the curve [AUC (0-60) µg/ml/min] and terminal elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) of lidocaine between the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, these results suggest that gender and menopause had no effect on serum lidocaine levels in chronic smokers.

**Key words:** Lidocaine, CYP1A2, CYP3A4, gender, menopause

Lidokain, genel anestezi sırasında hastalarda endotrakeal entübasyonla ortaya çıkabilecek taşikardi, hipertansiyon ve kardiyak aritmi gibi semptomatometik yanıtı önlemek ve öksürük refleksini baskılamak amacıyla kullanılmaktadır (1,2). Karaciğerde sitokrom P-450 (CYP) enzimleri aracılığı ile yıkılan lidokain metabolizmasında CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri rol oynamaktadır (3).

Cinsiyetin ve hormonal faktörlerin (menapoz, gebelik ve menstruel siklus gibi), birçok ilacın farmakokinetiğini etkilediği bilinmektedir. İlaç farmakokinetiğini etkileyen cinsiyete bağlı faktörler arasında özellikle enzim aktivitesinde değişiklikler ve yağ/kas kitlesi oranı gibi durumlar sayılmaktadır (4,5). Araştırmalar ilaçların önemli bir kısmının metabolizmasından sorumlu olan CYP3A4 izoenzim aktivitesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermekte ise de (4), bazı araştırmalarda da CYP3A4 aktivitesinde iki cins arasında fark izlenmediği belirtilmektedir (5). CYP1A2 aktivitesi ise erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (5). Yine kronik sigara kullanımının CYP1A2 ve CYP2E1 izoenzimlerini indükleyerek bu izoenzimlerle yıkılan bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebildiği bildirilmektedir (6). Ancak bazı araştırmalarda, kronik sigara kullananlarda serum lidokain düzeylerinin sigara kullanmayanlara göre farklılık göstermediği belirtilmiştir (7,8).

Araştırmamızda kronik sigara kullananlarda, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri aracılığı ile metabolize edilen lidokainin serum düzeyleri üzerine, cinsiyet farkının ve kadınlarda menapoz faktörünün etkileri incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın yapılabilmesi için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurul izni ve gönüllü hastalardan yazılı onay alınmıştır.

Araştırmaya ortopedi, kulak-burun-boğaz ve genel cerrahi bölümlerinde çeşitli nedenlerle elektif olarak operasyona alınan ASA I-II grubu 18 erişkin hasta katıldı. Yaşları 24-60 arasında değişen hastalar; altı erkek, altı premenapozal kadın hasta ve altı postmenapozal kadın hasta olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Premenapozal kadın hastalar her ay düzenli menstruasyonun oluşu, postmenapozal hastalar ise menstruasyonun olmayışı ve sıcak basması, gece terlemeleri gibi semptomların en az bir yıldır var olması ile tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) ve böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) normal sınırlar içerisindeydi.

Öyküsünde belirgin karaciğer, kalp ve nörolojik hastalığı olan yada CYP1A2 yada CYP3A4 enzimlerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar ve hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadın hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Araştırmaya dahil edilen hastaların en az 10 yıl süre ile kronik sigara kullanıcısı olması ve alkol kullanımı öyküsü olmaması hedeflenmiştir.

Hastalar operasyondan bir gün önce oral diazepam ile premedike edildiler ve çalışma süresince elektrokardiyogram, pulse oksimetre ve kapnografi (HP monitor, veridia CMS M1094B, I) ile monitorize edildiler. İlaçlar antekübital vene yerleştirilen bir kanül aracılığı ile uygulandı. Kan örnekleri diğer kola yerleşti-



nilen kanülden alındı. Anestezi indüksiyonundan hemen önce %2'lik lidokainden 1mg/kg i.v. olarak bütün hastalara uygulandı. Tüm gruplarda genel anestezi indüksiyonunda 1 µg/kg fentanil ve 5 mg/kg tiyopental i.v. bolus olarak uygulandıktan sonra 0,1 mg/kg vekuronyum i.v. bolus verilerek yaklaşık iki dakika sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi.

Serum lidokain düzeylerinin ölçümü için i.v. lidokain verildikten sonra 1, 5, 10, 20, 40 ve 60 dakikalarda 1 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 3000 rpm de santrifüj edildikten sonra -20°C'de saklandı. Lidokain ölçümü için EMIT<sup>®</sup> (Syva, Palo Alto, CA) ticari kiti kullanıldı. Lidokainin terapötik aralığı 1,5-6 µg/ml olup, lidokain kitinin ölçüm aralığı 0,16 µg/ml ve >10,0 µg/ml, korelasyon katsayısı 0,991'dir.

Lidokain doz konsantrasyon zaman eğrisi çizilerek, eğri altında kalan alan [EAA (0-60) µg/ml/dak] ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü hesaplandı. Sonuçlar ortalama ± SH olarak gösterildi. Eğri altında kalan alanın hesaplanması [EAA (0-60) µg/ml/dak] lineer trapezoidal metodla yapıldı. Terminal eliminasyon yarılanma ömrünün hesaplanmasında  $t_{1/2} = \ln 2/k$  formülü uygulandı. Hasta karakteristikleri non parametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi (GraphPad InStat<sup>™</sup>, 1990-1994, GraphPad Software V2.05a 9342, USA). Gruplar arası fark Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak farklılık görülmedi (p>0,05). Tüm hastaların sigara kullanım sayısı ve süresi sırasıyla 21,2 ± 4,4 adet ve 20,5 ± 4,9 yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışma süresince hiçbir hastada lidokain toksisitesi izlenmedi.

Lidokainin sistemik bolus uygulanmasından sonra 1 dakika ortalama değeri (1,56 ± 0,2 µg/ml), 60 dakika sonunda ulaşılan ortalama değer ise 0,3 ± 0,02 µg/ml olarak belirlendi. Ölçülen zamanlarda serum lidokain konsantrasyonları da hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 1) (p>0,05).

Gruplar arasında; eğri altında kalan alanlarda [EAA (0-60) µg/ml/dak] ve terminal eliminasyon yarılanma ömürlerinde ( $t_{1/2}$ ) de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo II) (p>0,05).

## TARTIŞMA

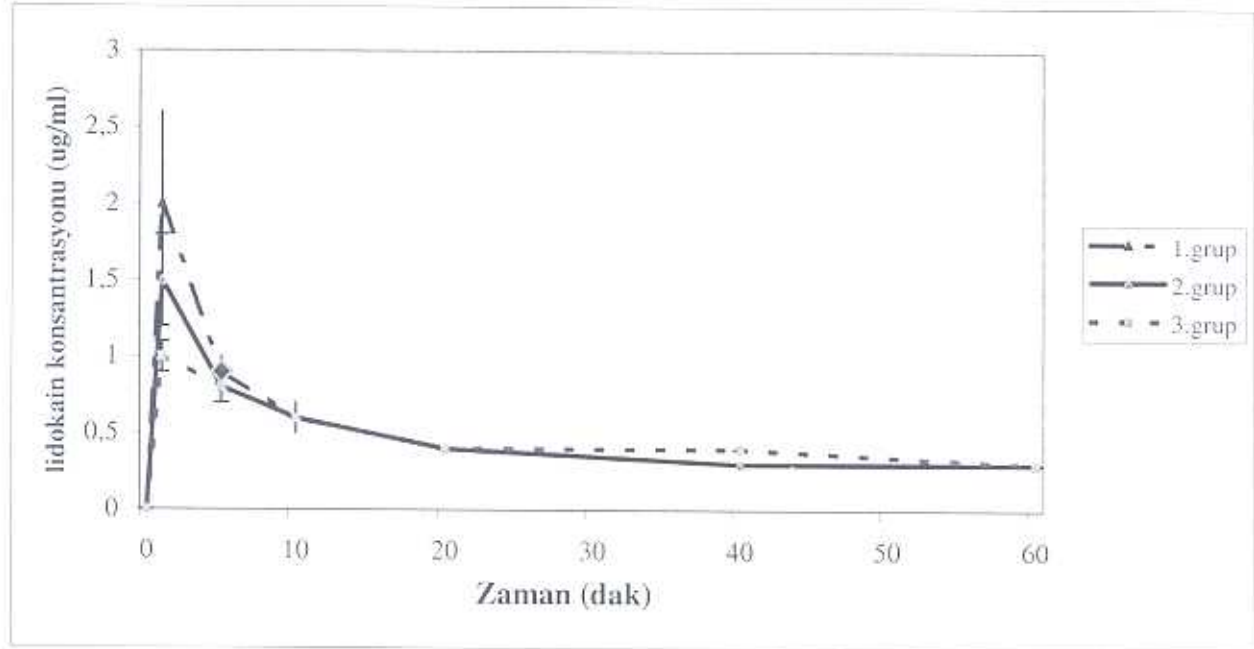
Karaciğerde bulunan ve bir çok ilacın metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 izoenzimlerinin indüklenmesi ya da inhibisyonunun, bu enzim aracılığı ile yıkılan ilaçların metabolizmalarını etkileyerek, toksisite ya da etkinliğinde azalmaya yol açmakta olduğu gösterilmiştir (9). Lidokainin ana metaboliti olan MEGX'e dönüşümünün de sitokrom P450 izoenzimi olan CYP3A4 ve CYP1A2 aracılığı ile olduğu bilinmektedir (3,9). İlaç metabolizmasının kadınlarda menapoz, gebelik ve menstruasyon gibi cinsiyete özel faktörlerden, erkeklerde ise daha yaygın kullanılan sigara ve alkolden etkilendiği bildirilmektedir (4). Sigara kullanımı sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek ilaçların metabolizmasını artırmaktadır. CYP1A2 ve CYP2E1 kronik sigara kullanımı ile indüklenen başlıca izoenzimlerdir (6). Ancak sigara kullanımının CYP1A2 ile yıkılan lidokainin serum düzeyini etkilemediği de gösterilmiştir (7,8). Cinsiyet farkının ilaç metabolizmasında ve eliminasyonunda esas olarak steroid hormon düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan CYP3A4 enziminin kadınlarda erkeklerden daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmektedir (4). Hunt ve ark (10) CYP3A4 izoenzimi ile yıkılan metilprednizolon klirensinin kadınlarda daha hızlı olduğunu izlemişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar CYP3A4 aktivitesinin cinsiyet faktöründen etkilenmediğini belirtmişlerdir. Örneğin, Kashuba ve ark (11) midazolam ile yaptıkları bir çalışmada midazolam klirensinin iki cins arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır.

Ayrıca CYP1A2 aktivitesinin de kadın seks hormonlarından etkilendiği gösterilmektedir (4,5). Relling ve ark (12) kafem uygulamasından sonra incelenen CYP1A2 aktivitesinin kadınlarda daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yine esas olarak CYP1A2 aracılığı ile metabolize olan bir antipsikotik ajan olan klozapin düzeyleri de kadın hastalarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur ve bunun kadınlarda CYP1A2 aktivitesinin düşüklüğüne bağlı olduğu düşünülmüştür (13).

Tablo I. Hasta gruplarının demografik özellikleri

Gruplar	Erkek (n = 6)	Premenapozal kadın (n = 6)	Postmenapozal kadın (n = 6)
Yaş	44,3±4,5	32,0±2,5	50,0±2,3
Kilo (kg)	85,0±3,9	58,0±3,9	64,2±4,2
ASA (I/II)	5/1	6/0	5/1
Operasyon tipi (L/O/Or)	1/4/1	3/2/1	0/2/4
Hb(12-16 g/dL)	14,4±0,9	13,9±0,1	13,5±0,3
Albumin (3,9-5,1 g/dL)	3,8±0,1	3,6±0,2	3,7±0,2
Hct (%30-36)	41,3±3,1	39,0±1,3	38,7±1,0
ALT (0-41 U/L)	24,3±3,5	17,3±2,3	20,6±1,7
AST (0-50 U/L)	28,5±1,8	20,5±4,3	22,3±2,9
BUN (6-20 mg/dL)	18,9±0,9	13,5±1,7	13,4±1,0
Creatinin (0,8-1,4 mg/dL)	1,0±0,0	1,0±0,0	0,9±0,0
Kullandığı sigara miktarı (adet/yıl)	30,0±0,9/28,6±3,0	28,6±3,9/11,5±1,4	15,3±2,1/21,6±3,0

Değerler ortalama ± SEM olarak gösterilmiştir. \*L= Laparotomi, Or= ortopedik cerrahi, O= Otorinolaringolojik cerrahi



Şekil 1. Serum lidokain konsantrasyon-zaman eğrisi

Grup 1: Erkek hastalar, Grup 2: premenapozal kadın hastalar, Grup 3: Postmenapozal kadın hastalar



Tablo II. Lidokainin farmakokinetik parametreleri

	Erkek	Pre-menapozal kadın	Post-menapozal kadın
E.A.A. (0-60) $\mu\text{g/ml/dak}$	36,6 $\pm$ 4,8	32,3 $\pm$ 2,9	36,7 $\pm$ 5,9
t $_{1/2}$ (dakika)	78,6 $\pm$ 21,9	82,8 $\pm$ 10,2	62,2 $\pm$ 4,2

( $P < 0,05$ )

Menapozda ortaya çıkan hormonal değişikliklerin de sitokrom p450 aktivitesini etkilediği bildirilmekte, özellikle CYP3A4 enzim aktivitesinin postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Yun ve ark (14)'da CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olan alfentanil klirensinin premenapozal kadınlarla karşılaştırıldığında postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Yine CYP3A4 ile metabolize olan prednizolon klirensinin postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlara göre azaldığı bulunmuştur (15). Ancak bu aktivitenin menapozla değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Harris ve ark (16) CYP3A4 aktivitesinin belirteci olarak kullanılan eritromisin ile değerlendirdikleri CYP3A4 aktivitesinin menapoz ve premenapoz dönemlerindeki kadınlar arasında değişmediğini göstermişlerdir.

Araştırmamızın sonucunda kronik sigara kullananlarda cinsiyet ve menapoz faktörlerinin lidokain kan konsantrasyon-zaman eğrisi üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. Ölçülen zamanlardaki serum lidokain düzeyleri de gruplar arasında farklılık göstermedi. Lidokainin eğri altında kalan alan [E.A.A (0-60)  $\mu\text{g/mL/dak}$ ] ve terminal eliminasyon yarılanma ömründe (t $_{1/2}$ ) erkek hastalar, premenapoz ve menapoz dönemindeki kadın hastalar arasında bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, CYP1A2 izoenzimin indükleyicisi sigarayı kronik kullanan kişilerde, i.v. tek doz olarak uygulanan lidokainin serum düzeylerinin, cinsiyet farkı ve kadınlarda menapoz faktöründen etkilenmediği gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the response by lidocaine. *Anesthesiology* 2000;93:95-103.
3. Wang JS, Backman JT, Tavitsainen P et al. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:959-965.
4. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharmacol Ther* 1999;24:339-346.
5. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329-342.
6. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425-438.
7. Huet PM, Leronier J. Effects of smoking and chronic hepatitis B on lidocaine and indocyanine green kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:208-215.
8. Elmas T, Mavioglu O, Öztekin S et al. Int. The effect of propofol (anesthetic and inhibitor of CYP3A4 on serum lidocaine concentrations in smokers in smokers and chronic alcohol consumers. (Letter) *J Clin Pharm Ther* 2003;41:182-184.
9. Chang GW, Kan CA. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anesthesia* 1999; 42-50.
10. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effects of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992;44:275-283.
11. Kashuba ADM, Berno JS, Roetz ML et al. Quantification of 3-month intraindividual variability and the influence of sex and menstrual cycle phase on CYP3A activity as measured by phenotyping with intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:269-277.
12. Relling MV, Lan JS, Ayers GD et al. Racial and gender differences in N acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther* 1992;

52:643-658.

13. Lane HY, Chang YC, Chang WH et al. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999;60:36-40.
14. Yun CH, Wood AJ, Guengerich FP. Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism: cytochrome p-450 3A4. An explanation of the variable elimination clearance. *Anesthesiology* 1992; 77:467-474.
15. Gustavson LE, Legler UP, Benet LZ. Impairment of prednisolone disposition in women taking oral contraceptives or conjugated estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62: 304-316.
16. Harris RZ, Tsunoda SM, Mroczkowski P et al. The effects of menopause and hormone replacement therapies on prednisolone and erythromycin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59:429-434.