

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



**PROPOFOL METABOLİZMASINDA ETKİLİ OLAN  
POLİMORFİZMLERİN BELİRLENMESİ**

**Proje No: TSA 13-4597**

**NORMAL ARAŞTIRMA PROJESİ**

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Doç . Dr. Ayşe Ülgey  
Anesteziyoloji ve ReanimasyonAD.

**Proje Ekibi:**

Prof. Dr. Yusuf Özkul  
Yrd. Doç. Dr. Elif Funda Şener  
Yrd. Doç. Dr. Dilek Günay Canpolat

Ocak 2017

KAYSERİ

## **Teşekkür**

Propofol Metabolizmasında Etkili Olan Polimorfizmlerin Belirlenmesi isimli çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Teşekkür ederiz.

## İÇİNDEKİLER

<b>Teşekkür.....</b>	<b>i</b>
<b>İçindekiler.....</b>	<b>ii</b>
<b>Tablo Listesi.....</b>	<b>iii</b>
<b>Özet .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>v</b>
<b>1. Giriş ve Amaç.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Gereç ve Yöntem.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Bulgular.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Tartışma.....</b>	<b>11</b>
<b>5.Kaynaklar.....</b>	<b>12</b>

## **Tablo Listesi**

**Tablo 1:** Gruplarda kilo, yaş, sigara kullanımı,alkol kullanımı, anestezi hikayesi, eşlik eden hastalık durumları

**Tablo 2:** Grupların kalp atım hızı, kan basıncı, derlenme süresi, propofol tüketimi ve işlem süreleri

**Tablo 3:** Gruplarda görülen mutasyon oranları

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı çok geniş kullanım alanı bulan propofol isimli anesteziik maddenin metabolizmasını etkileyen genetik faktörlerin belirlenmesi ve bunların ilaç tüketimi, hastaların hemodinamik verileri üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

**Materyal metod:** Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (No: 2013/215 ) alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmaya 100 çocuk hasta [Grup I-II; (2-8 yaş)], 100 genç-Orta yaş erişkin [Grup III-IV; (18-65 yaş)] ve 100 yaşlı erişkin [Grup V-VI; (65yaş ve üzeri)], alınması planlandı. Her bir grup içinde cinsiyet oranlarının eşit olması sağlandı. Çalışma sırasında yaşlı erişkin grubunda 8 hasta veri kaybı veya DNA izolasyonunda sorun olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Hastalara 2mg/kg propofol uygulaması sonrası kanları alınarak beş ayrı mutasyon için çalışıldı. Gruplardaki hemodinamik değişiklikler, ilaç tüketim miktarı ve derlenme süreleri kaydedildi. Hastalarda propofol doz gereksinimi, derlenme süresi ve propofol uygulamasına karşı gelişen hemodinamik cevap değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Sadece yaşlı erişkin grubunda UGT1A9 (rs72551330) enziminde mutasyona rastlanmadı. Bunun dışında bütün gruplarda çalışılan her enzim için %1 ve üzerinde mutasyon oranları görüldü.Çocuk grupta , UGT1A9 (rs6714486) homozigotpolimorfizmi anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0.021). Bu grupta propofol tüketiminde anlamlı azalma olduğu görüldü. Derlenme süreleri bütün gruplarda aynı idi. Yaşlı kadın grubunda UGT1A9 ( rs17868320) ve UGT1A9 (rs6714486) mutasyonları ile iki veya daha fazla sayıda anestezi almış olma durumu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0.008, p=0.008) ve diabetes mellitus bulunması arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0.045, p=0.070).

UGT1A9 (rs72551330) mutasyonu açısından alt gruplar değerlendirildiğinde kız çocuk grubunda kalp atım hızı (p=0.009) ve kan basıncının indüksiyon sonrası azaldığı görüldü (p=0.043). CYP2B6 (rs3745274) mutasyonu açısından gruplar değerlendirildiğinde erkek çocuk grubunda kalp atım hızı indüksiyon sonrası düşme gösterdi (p=0.044). Bu mutasyon

için genç kadın grubunda da KAH düşme gösterdi ( $p=0.035$ ). Yine aynı mutasyon için yaşlı kadın grubunda kan basıncı düşme gösterdi ( $p=0.09$ ). CYP2B6 (rs2279343) mutasyonu açısından gruplar değerlendirildiğinde ise sadece yaşlı kadın grubunda kan basıncında anlamlı düşme olduğu görüldü ( $p=0.004$ ).

**Sonuç:** Çalışma popülasyonunda yaşlı erişkinlerde UGT1A9 (rs72551330) mutasyonu olmaması dışında hepsinde çalışılan genler için mutasyon görüldü. Pediatrik grupta homozygote mutasyon belirgin şekilde fazlaydı ve bunlardan kız çocuklarda propofol tüketimi anlamlı şekilde düşük bulundu. Derlenme süreleri bütün gruplarda benzerdi. Hemodimanik değişiklik en çok pediatrik hastalarda gözlemlendi.

## **ABSTRACT**

**Aims:** The aim of this study is to determine the factors that affect the metabolism of propofol that is used very commonly and the effects of these conditions on the propofol consumption and hemodynamic situation.

**Methods:** The study involved 100 pediatric patients [Group I-II; (aged 2-8years)], 100 young adult patients [Group III-IV; (aged 18-65years)] and 100 old adult patients [Group V-VI; (aged 65years<sup>↑</sup>)]. Gender rates in each group were equalized. After application of propofol at the dose of 2 mg/kg, their blood samples were taken and analyzed for five different mutation of two enzymes; UGT1A9 and CYP2B6. For each group hemodynamic changes, drug consumption and recovery time were recorded.

**Results:** The gene of UGT1A9 (rs72551330) mutation was not observed only in old adult group. In the group of pediatric patients, homozygote mutation was significantly higher than the other groups ( $p=0.021$ ). It was shown in this group that the consumption of propofol was significantly low. The recovery times were similar for each groups. In old adult patients who had diabetes mellitus (respectively  $p=0.045$ ,  $p=0.070$ ) and experienced anesthesia (respectively  $p=0.008$ ,  $p=0.008$ ) at least more than twice (rs17868320) and UGT1A9 (rs6714486) mutations were significantly higher. Blood pressures ( $p=0.043$ ) and heart rates ( $p=0.009$ ) decreased significantly after the induction of anesthesia in female patients in the group of pediatrics who had mutation of UGT1A9 (rs72551330). Blood pressures dropped significantly in male patients in the group of pediatrics who had mutation of CYP2B6 (rs3745274) ( $p=0.044$ ). Heart rates slowed down significantly in female patients in the group of young adult for the same mutation ( $p=0.035$ ). Blood pressure decreased significantly in the same mutation of old female group. Blood pressures decreased only in old female patients group for the mutation of CYP2B6 (rs2279343).

**Conclusion:** Polymorphism were observed in all groups except UGT1A9 (rs72551330) mutation in old adult group. There were significant homozygote polymorphisms in pediatric patients and in this group, female pediatric patients propofol consumptions were significantly low. Recovery times were similar. Hemodynamic alteration was observed mostly in the pediatric groups.



## 1.GİRİŞ

Propofol uzun yıllardır anestezi uygulamasında geniş kullanım alanı bulan bir intravenöz anestezi ajandır. Propofol hem genel anestezi uygulamasında hem de sedasyonla yapılan işlemlerde başarıyla kullanılmaktadır. Propofolün hızlı başlangıç etkili olması, etki süresinin kontrol edilebilirliği, bronkodilatatör ve antiemetik etkilerinin bulunması, kısa derlenme süresi ve anesteziden berrak bir uyanma sağlaması tercih edilmesini sağlayan olumlu özellikleridir. Hızlı solunum depresyonu ve hipotansiyon yapması ise istenmeyen olumsuz etkileri arasındadır (1).

Propofol uygulamasında, doz cevap ilişkisi çok değişken olabilmektedir. Buna bağlı olarak hemodinamik cevaplar ve derlenme süreleri de farklılık göstermektedir. Bu değişkenliğin ilacın metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genetik polimorfizmlerin, bireyler arasında metabolik farklılıklar görülmesinde rolü büyüktür. Ayrıca polimorfizmler; hastalıklara yatkınlık, ilaçlara direnç gelişimi, ilaç yan etkilerinin ortaya çıkması ve ilaçlara artmış veya azalmış yanıtta sorumludurlar. Bu nedenle propofole ait enzim polimorfizmlerinin tanımlanması, bu ilaca bağlı gelişen yan etkileri ortadan kaldıracaktır. Ayrıca ilaca bağlı eksik veya abartılı yanıt gelişmesinin engellenmesi daha etkin ve güvenilir bir anestezi yönetimi sağlar (2).

Propofol, vücuttan hızlıca atılabilen kısa etkili bir ajandır ve eliminasyonu esas olarak karaciğerde glukuronidasyon (UGT1A9) ile sağlanır (3). Ancak uygulanan dozun yaklaşık olarak % 40'ı ring hidroksilasyon yolu ile oksidasyona uğrar. Bu oksidasyon reaksiyonu sitokrom p450 enzimleri (CYP2B6) tarafından katalizlenir (4). Propofol biyotransformasyonuna neden olan bu enzimler oldukça polimorfik enzimlerdir, bu nedenle ilaç cevabı açısından (ilaç gereksinimi ve yan etkiler, vs) bireyler arasında kişisel ve etnik farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada amaç; ilaç cevabında kişisel ve etnik

farklılıkların nedeni olduğu düşünölen UGT1A9 ve CYP2B6 genlerindeki polimorfik değişkenlikleri belirlemektir (5).

## 2. Materyal Metod

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (No:2013/2015 ) alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje biriminin finansal desteği ile gerçekleştirildi(Proje no: TSA-2013-4597). Çalışmaya 100 çocuk hasta [Grup I-II; (2-8 yaş)], 100 genç-orta yaş erişkin [Grup III-IV; (18-65 yaş)] ve 100 yaşlı erişkin [Grup V-VI; (65yaş ve üzeri)], alınması planlandı. Her bir grup içinde cinsiyet oranlarının eşit olması sağlandı. Çalışma sırasında yaşlı erişkin grubunda 8 hasta veri kaybı veya DNA izolasyonunda sorun olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Gruplarda kilo, yaş, sigara kullanımı,alkol kullanımı, anestezi hikayesi, eşlik eden hastalık durumları Tablo1'de verilmektedir.

Hastalarda propofol doz gereksinimi, propofol doz gereksinimini etkileyen faktörler, derlenme süresi ve propofol uygulamasına karşı gelişen hemodinamik cevap değerlendirildi (Tablo 2). Hem genç erişkin hem de yaşlı erişkin grubunda erkek hastalar için sadece propofol ile işlem yapılabilecek prosedural bir işlem planlanmadığı için bu hastalarda sadece genel anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelen hemodinamik cevap değerlendirildi. Bu gruplarda propofol doz gereksinimi ve derlenme süreleri değerlendirilmedi.

Çocuk hastalar diş çekimi yapılan hastalardı. Bunlarda 2mg/kg ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Çocuk rahatsızlık gösterdiğinde (ekstremitte hareketi veya vücut hareketi) 1mg/kg propofol eklendi.

Çalışmadaki erişkin kadın grubunu Grup III ve Grup V hastaları anormal uterin kanama nedeni ile dilatasyon ve küretaj yapılan hastalardı. Bu hastalara 2mg/kg propofol ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Hasta rahatsızlık gösterdiğinde (ekstremitte hareketi veya vücut hareketi) 0.5mg/kg propofol uygulaması yapıldı.

Çalışmadaki erişkin hastalar ise ameliyathanede çeşitli nedenlerle operasyon planlanan hastalardı. Bunlarda anestezi indüksiyonu 2mg/kg ile yapıldıktan sonra oluşan hemodinamik değişim değerlendirildi.

Hastalardan 3ml kan EDTA'lı tüpe alınarak DNA izolasyonları sağlandıktan sonra UGT1A9 (rs17868320, rs72551330, rs6714486) ve CYP2B6 ( rs3745274, rs2279343) için 5 ayrı mutasyon PCR yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar kaydedildi (Tablo 3).

### 3.SONUÇLAR

**Tablo 1: Gruplarda kilo, yaş, sigara kullanımı,alkol kullanımı, anestezi hikayesi, eşlik eden hastalık durumları**

	Çocuk (n=100)		Genç Erişkin (n=100)		Yaşlı Erişkin (n=92)	
	Grup I (Kız, n=50) Median (IR)	Grup II (Erkek, n=50) Median (IR)	Grup III (Kadın, n=50) Median (IR)	Grup IV (Erkek, n=50) Median (IR)	Grup V (Kadın, n=45) Median (IR)	Grup VI (Erkek, n=47) Median (IR)
<b>Yaş (yıl)</b>	5(2)	5.5(3)	41.5(16.75)	37.5(19.75)	68(8)	67(7)
<b>Kilo (kg)</b>	19(4)	20(8.5)	75.5(22)	80(14.25)	80(11)	76(13)
<b>Sigara</b>						
İçmiyor	50(100%)	50(100%)	48(96%)	47(94%)	45(100%)	29(92%)
İçiyor	0	0	1(2%)	0	0	14(29.8%)
Bırakmış	0	0	1(2%)	3(6%)	0	4(2.7%)
<b>Alkol</b>	0	0	1(2%)	0	0	0
<b>Anestezi Hikayesi</b>						
Yok	47(94%)	39(78%)	21(42%)	34(68%)	25(55.6%)	22(46.8%)
1 kez	3(6%)	11(22%)	22(44%)	13(26%)	12(26.7%)	18(38.3%)
2 ve daha fazla	0	0	7(14%)	3(6%)	8(17.8)	7(14.9)
<b>Eşlik Eden Hastalık</b>						
D.Mellitus	0	0	4(8%)	0	10(22%)	5(10.6%)

Koroner arter hastalığı	0	0	2(4%)	0	2(4.4%)	5(10.6%)
<b>Medikasyon</b>						
Antihipertansif ilaç kullanımı	0	0	6(12%)	0	17(38%)	11(23%)
Antidiabetik ilaç kullanımı	0	0	2(4%)	0	4(9%)	1(2%)

**Tablo 2: Grupların kalp atım hızı, kan basıncı, derlenme süresi, propofol tüketimi ve işlem süreleri**

	Çocuk (n=100)		Genç Erişkin (n=100)		Yaşlı Erişkin (n=92)	
	Grup I (Kız, n=50) Median (IR)	Grup II (Erkek, n=50) Median (IR)	Grup III (Kadın, n=50) Median (IR)	Grup IV (Erkek, n=50) Median (IR)	Grup V (Kadın, n=45) Median (IR)	Grup VI (Erkek, n=47) Median (IR)
TA O.dk (mmHg)	80(13)	84(17)	105(18)	96(18)	111(28)	102(21)
TA 3. Dk (mmHg)	77(15)	81(21)	97(17)	85(17)	98(21)	92(25)
TA. Bitiş (mmHg)	72(17)	78(18)	98(15)	-	100(28)	-
KAH O.dK (mmHg)	106(19)	99(16)	96(21)	84(21)	89(13)	80(21)
KAH 3.dK (mmHg)	107(23)	100(17)	83(22)	80(18)	78(13)	77(18)
KAH Bitiş (mmHg)	110(18)	98(24)	80(18)	-	80(19)	-
Derlenme süresi (dk)	10(4.5)	10(2)	10(5)	-	10(4.5)	-
Propofol dozu (mcg/kg/dk)	219(256)	363(222)	39(120)	-	31(44)	-
İşlem süresi (dk)	7(5)	7.5(5)	6(1.25)	-	6(1)	-

**Tablo 3: Gruplarda görülen mutasyon oranları**

	Çocuk (n=100)			Genç Erişkin (n=100)			Yaşlı Erişkin (n=92)			Yaş gruplarının karşılaştırılması
	Grup I (Kız, n=50) Median (IR)	Grup II (Erkek, n=50) Median (IR)	Total	Grup III (Kadın, n=50) Median (IR)	Grup IV (Erkek, n=50) Median (IR)	Total	Grup V (Kadın, n=45) Median (IR)	Grup VI (Erkek, n=47) Median (IR)	Total	
<b>UGT1A9 rs17868320</b>										
TT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p=0.256
CT	1	3	4 (%4)	5	2	7 (%7)	6	2	8 (%8.7)	
CC	49	47	96(%96)	45	48	93(%93)	41	43	84(%91.3)	
<b>UGT1A9 rs72551330</b>										
CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p=569
CT	0	1	1 (%1)	0	1	1 (%1)	0	0	0(% 0)	
TT	50	49	99(%99)	50	49	99(%99)	47	45	92 (%100)	
<b>UGT1A9 rs6714486</b>										
TT	2	3	5(%5)	0	0	0	0	0	0	p=0.021
TA	1	1	7 (%7)	5	2	7 (%7)	7	2	9 (%9.8)	
AA	47	46	93(%93)	45	48	93(%93)	40	43	83(%90.2)	
<b>CYP2B6 rs3745274</b>										
TT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	p=0.596
GT	15	12	29(%29)	12	18	30(%30)	17	13	30(%32.6)	
GG	34	38	71(%71)	38	32	70(%70)	30	32	62(%67.4)	
<b>CYP2B6 rs2279343</b>										
GG	1	1	2(%2)	0	0	0	0	0	0	p=0.420
AG	20	11	33(%33)	12	19	31(%31)	16	13	29(%31.5)	
AA	29	38	67(%67)	38	31	69(%69)	31	32	63(%68.5)	

Çalışma popülasyonunda her bir yaş grubu için çalışılan her bir mutasyonun oranının % 1 ve üzerinde olduğu ve toplumda propofolümetabolize eden enzimlerde polimorfizm olduğu görüldü.

Çalışmada alt gruplar SNP oranları açısından karşılaştırıldığında sadece çocuk grupta UGT1A9\_86 (rs6714486) homozigotpolimorfizmi açısından farklılık vardı. Çocuk grupta UGT1A9\_86 (rs6714486) homozigotpolimorfizmi beş hastada gözlenirken diğer gruplarda hiçbir hastada gözlenmemiştir.



Her bir SNP için alt grupların her biri anestezi hikayesi, DM, antidiabetik kullanımı, hipertansiyon, antihipertansif kullanımı, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı, antikonvülzan ajan kullanımı ile ilişkileri yönünden kendi içinde değerlendirildiğinde; Yaşlı kadın grubunda UGT1A9\_20 ve UGT1A9\_86 mutasyonları ile iki veya daha fazla sayıda anestezi almış olma durumu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.008$ ). Yine yaşlı kadın grubunda UGT1A9\_20 ve UGT1A9\_86 mutasyonları ile diabetes mellitus bulunması arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $p=0.070$ ).

Her bir alt grup mutasyonların hemodinamik veriler üzerine etkileri açısından değerlendirildiğinde UGT1A9\_20 mutasyonu ile hiçbir alt grupta hemodinamik değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. UGT1A9\_30 mutasyonu açısından alt gruplar değerlendirildiğinde kız çocuk grubunda kalp atım hızı değişiminde ve kan basıncı değişiminde anlamlılık olduğu ve kalp atım hızı ( $p=0.009$ ) ve kan basıncının induksiyon sonrası azaldığı görüldü ( $p=0.043$ ). CYP2B6\_74 mutasyonu açısından gruplar değerlendirildiğinde erkek çocuk grubunda kalp atım hızı değişimi anlamlı bulundu ( $p=0.044$ ) ve induksiyon sonrası düşme eğilimindeydi. Bu mutasyon için genç kadın grubunda da KAH değişimi anlamlı bulundu ( $p=0.035$ ) ve düşme eğilimindeydi. Yine aynı mutasyon için yaşlı kadın grubunda kan basıncı değişimleri anlamlı olarak bulundu ve düşme eğilimindeydi ( $p=0.09$ ). CYP2B6\_43 mutasyonu açısından gruplar değerlendirildiğinde ise sadece yaşlı kadın grubunda kan basıncı değişiminde anlamlı düşme olduğu görüldü ( $p=0.004$ ).

Herbir alt grup mutasyon olanlarla olmayan hastalardaki propofol tüketimi açısından değerlendirildiğinde UGT1A9\_86 mutasyonu olan kız çocuklarda propofol tüketimi anlamlı şekilde daha az bulundu ( $240\text{mcg/kg/dk}$ ;  $44\text{mcg/kg/dk}$ ,  $p=0.014$ ). Diğer grupların her birinde mutasyon olan ve olmayan bireyler arasında propofol tüketimi açısından anlamlı farklılık yoktu.

Hiçbir grupta mevcut mutasyonlarla derlenme süresi açısından anlamlı farklılık yoktu.

#### 4.TARTIŞMA

Çalışılan hasta popülasyonunda her bir çalışma grubunda UGT1A9 ve CYP2B6 enzimlerinin her ikisi için depolimorfizm olduğu görüldü. Çocuk hasta grubunda UGT1A9(rs6714486)enziminde homozigot mutasyonun anlamlı şekilde diğer gruplardan daha fazla olduğu görüldü.

Propofol metabolizmasında rol oynayan enzimler oldukça polimorfik enzimlerdir. Bu enzimlerde meydana gelen polimorfizmler; propofolün etki, yan etki ve ilaç gereksinimi açısından bireysel farklılıklar göstermesine neden olur. Bireylerin genetik zemininin belirlenmesi ile kişisel anestezi rejimleri geliştirilebilir. Böylece kişinin ilaçtan faydalanımı artarken, yan etki insidansı azaltılabilir. Özellikle bazı mutasyonların bilinmesi, propofol infüzyonsendromu gibi mortal seyreden yan etkilerden korunulmasını sağlayabilir. Özellikle UGT1A9 genlerinde etnik yapı ile ilişkilendirilebilen mutasyonlar gözlenebilir. Kafkas ırklarında, Afrika-Amerika toplumlarında ve Japonlarda bu gene ait polimorfizmler gösterilmiştir. Yani tüm bunların sonucunda her toplumun kendine ait bir genetik yapısı olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda sadece yaşlı erişkin grubunda UGT1A9 rs72551330 mutasyonu izlenmedi. Bunun dışında her grupta çalışılan her bir enzim için mutasyon mevcuttu. Çocuk grupta UGT1A9 (rs6714486) enziminde homozigot polimorfizmin anlamlı şekilde diğer gruplardan yüksekti. Çalışma popülasyonunda CYP2B6 enziminde UGT1A9 enzime oranla yaklaşık üç katı daha fazla mutasyon meydana geldiği görüldü (6).

Çalışılan enzimlerde mutasyon görülmesini etkileyebilecek faktörler açısından bakıldığında, yaşlı kadın grubunda ikiden fazla anestezi almış olanlarda ve diabet mellitus olanlarda UGT1A9 (rs17868320) ve UGT1A9 (rs6714486) mutasyonlarının daha fazla olduğu belirlendi.

UGT1A9 (rs6714486) mutasyonu olan kız çocuklarda propofol tüketimi anlamlı şekilde daha az bulundu (240mcg/kg/dk; 44mcg/kg/dkp=0.014).

CYP2B6, karaciğere ek olarak gastrointestinal sistem, akciğerler, nasal mukoza, deri ve böbreklerde de yer almaktadır. Bu ekstrahepatik organlarda CYP2B6 bulunmasının klinik önemi henüz tam olarak belli değildir ancak bu enzimlerin ekstrahepatik olarak yerleşmesi pestisidler gibi çevresel toksinlere karşı koruyucu olabilir. Ek olarak beyinde bulunan CYP2B6 sigara, alkol tüketiminin neden olduğu çeşitliliğe ve genetik polimorfizme katkıda bulunuyor olabilir. Belki de bu durum, santral etkili ilaçlarda, bu ilaçların meydana getirdiği etki ile plazma seviyelerinin neden korele olmadığına bir göstergesidir (7) . Alkol ve sigara kullanan insan beyinlerinde, kullanmayan insanlarla karşılaştırıldığında CYP2B6 ekspresyonu oldukça yüksektir. Alkolik insan beyinlerinin, CYP2B6 ekspresyonunun yüksek olduğu bilinen serebellar purkinje hücreleri ve hipokampal piramidal nöronlarında hasarlanma vardır. Bu durum artmış serebral CYP2B6 ekspresyonunun, nöronal hasar riskini artırdığını göstermektedir. Ayrıca alkol ve sigara kullanan insanlarda, bilinç kaybı ve anestezi oluşturmak için gereken propofol miktarı artmıştır (8,9). Erkekler ile eşit seviyede BIS (Bispectralindex) değeri elde etmek için gereken propofol miktarı, kadınlarda daha fazladır ve derlenme süresi kadınlarda erkeklere göre çok daha hızlıdır. Belki de tüm bunların nedeni CYP2B6 ekspresyonundaki farklılıklardır. Ayrıca yaş ve hastalık gibi fizyolojik faktörler de CYP2B6 ekspresyonunu etkileyebilir (10,11,12).

Bir CYP2B6 düzenleyicisi olan CAR, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek seviyede bulunur, bu durum kadın ve erkekler arasındaki CYP2B6 transkripsiyon farkını ortaya koymaktadır. Kadın karaciğer dokularında CYP2B6 seviyesi daha yüksektir ayrıca etnik gruplar arasında da CYP2B6 ekspresyonu farklılık göstermektedir. Erkekler ile eşit seviyede BIS (Bispectralindex) değeri elde etmek için gereken propofol miktarı, kadınlarda daha fazladır ve derlenme süresi kadınlarda erkeklere göre çok daha hızlıdır. Belki de tüm bunların

nedeni CYP2B6 ekspresyonundaki farklılıklardır. Ayrıca yaş ve hastalık gibi fizyolojik faktörler de CYP2B6 ekspresyonunu etkileyebilir (13).

Bizim çalışmamızda ise UGT1A9\_86 mutasyonu olan kız çocuklarda propofol tüketimi anlamlı şekilde daha az bulundu (240mcg/kg/dk; 44mcg/kg/dk $p=0.014$ )

Bireyler arasındaki metabolik farklılıkların önemli bir nedeni genetik yapıdaki farklılıklardır. Bu farklar genetik polimorfizm olarak bilinir (2). Birçok hastalık ve ilaç yan etkilerinden UGT polimorfizmleri sorumlu tutulmaktadır. Bunlara örnek verilecek olursa; *UGT1A1* polimorfizmi Gilbert Sendromu, hiperbilirubinemi ve anne sütü sarılığına neden olabilir. Bu enzime ait polimorfizmler, etnik yapı ile de ilişkilendirilebilir. Çünkü M33T polimorfizmi Kafkaslarda, C3Y polimorfizmi Afrika popülasyonunda ve D256N polimorfizmi ise Japon kanser hastalarında gösterilmiştir. Ayrıca D256N ve Y483D mutasyonlarının, *UGT1A9* üzerinden propofol enzim aktivitesini azalttığı bilinmektedir. Diğer yandan D256N, propofol yan etkilerinden, gecikmiş anestezi derlenme süresinden ve propofolünfüzyonsendromundan sorumlu tutulabilir. Bir başka deyişle D256N, propofolün istenmeyen etkilerinde belki de bir risk faktörüdür ve bunların ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca sigara içerisindeki potentsprokarsinojenlerin ve diyetin neden olduğu reaktiviteden de UGT1A9 sorumlu tutulabilir (5).

Çalışmamızda hemodinamik değişiklikler ile meydana gelen mutasyon ilişkileri değerlendirildiğinde en fazla hemodinamik değişiklik CYP2B6 (rs3745274) mutasyonu olan hastalarda izlendi. Bu mutasyonun mevcut olduğu erkek çocuk hastalarda ve genç kadın hastalarda KAH daha fazla düşüş gösterirken yaşlı kadın hastalarda kan basıncı daha fazla düşme eğilimi gösterdi.

Bütün gruplarda derlenme süreleri açısından herhangi bir fark gözlenmedi.

Sonuç olarak Çalışma popülasyonunda yaşlı erişkinlerde UGT1A9 (rs72551330) mutasyonu olmaması dışında hepsinde çalışılan genler için mutasyon görüldü. Pediatrik grupta

homozigot mutasyon belirgin şekilde fazlaydı ve bunlardan kız çocuklarda propofol tüketimi anlamlı şekilde düşük bulundu. Derlenme süreleri bütün gruplarda benzerdi. Hemodinamik değişiklik en çok pediatrik hastalarda gözlemlendi.

## 5.KAYNAKLAR

1. Ellet ML. Review of Propofol and Auxiliary Medications Used for Sedation. *Gastroenterol Nurs.* 2010 Jul-Aug;33(4):284-95
2. Yüksel N. Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri.* 2001;Ek1:5-16.
3. Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Verbesselt R, van den Anker JN. In Vivo Glucuronidation Activity of Drugs in Neonates: Extensive Interindividual Variability Despite Their Young Age. *Ther Drug Monit.* 2009 Aug;31(4):411-5.
4. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji Güneş Kitabevi, Ankara* 2004 s. 154.
5. Takahashi H, Maruo Y, Mori A, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. Effect of D256N and Y483D on Propofol Glucuronidation by Human Uridine 5'-diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT1A9). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Aug;103(2):131-6.
6. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perusse L, Guillemette C. Identification of Common Polymorphism in The Promoter of The UGT1A9 Gene: Evidence That UGT1A9 Protein and Activity Levels are Strongly Genetically Controlled in The Liver. *Pharmacogenetics.* 2004 Aug;14(8):501-15.
7. Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): Advances on Polymorphism, Mechanism, and Clinical Relevance. *Front Genet.* 2013;4:24.
8. Wang H, Tompkins LM. CYP2B6: New Insights into a Historically Overlooked Cytochrome P450 Isozyme. *Curr Drug Metab.* 2008 Sep;9(7):598-610.

9. Khokhar JY, Tyndale RF. Drug Metabolism within the Brain Changes Drug Response: Selective Manipulation of Brain CYP2B Alters Propofol Affects. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Feb;36(3):692-700.
10. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of Cytochrome P450 Polymorphism on Drug Therapies: Pharmacogenetic, Pharmacoepigenetic and Clinical Aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec;116(3):496-526.
11. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, Strom S, Davila J, Hancock ML, Fackenthal JD, Rogan PK, Ring B, Wrighton SA, Schuetz EG. Hepatic CYP2B6 Expression: Gender and Ethnic Differences and Relationship to CYP2B6 Genotype and CAR (Constitutive Androstane Receptor) Expression. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Dec;307(3):906-22.
12. Zanger UM, Klein K, Richter T, Toscano C, Zukunft J. Impact of Genetic Polymorphism in Relation to Other Factors on Expression and Function of Human Drug-Metabolizing P450s. *Toxicol Mech Methods*. 2005;15(2):121-4.
13. Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, Hiratsuka M, van der Heiden I, van Schaik RH, Jakobsson J, Ingelman-Sundberg M. Influence of Sex on Propofol Metabolism, a Pilot Study: Implications for Propofol Anaesthesia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;68(4):397-406.