



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Емилија (Г) Иванов**

**УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2B6*, *GABRE* И *ABCBI*  
ГЕНА НА ФАРМАКОДИНАМИКУ ПРОПОФОЛА ТОКОМ  
ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ КОД АБДОМИНАЛНИХ  
ХИСТЕРЕКТОМИЈА**

Текст ове докторске дисертације ставља се на увид јавности,  
у складу са чланом 30., став 8. Закона о високом образовању  
("Сл. гласник РС", бр. 76/2005, 100/2007 – аутентично тумачење, 97/2008, 44/2010,  
93/2012, 89/2013 и 99/2014)

**НАПОМЕНА О АУТОРСКИМ ПРАВИМА:**

Овај текст сматра се рукописом и само се саопштава јавности (члан 7. Закона о ауторским и сродним правима, "Сл. гласник РС", бр. 104/2009, 99/2011 и 119/2012).

**Ниједан део ове докторске дисертације не сме се користити ни у какве сврхе, осим за упознавање са њеним садржајем пре одбране дисертације.**

Ниш, 2021.



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Емилија Г. Иванов**

**УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2B6*, *GABRE* И *ABCВ1* ГЕНА  
НА ФАРМАКОДИНАМИКУ ПРОПОФОЛА ТОКОМ ОПШТЕ  
АНЕСТЕЗИЈЕ КОД АБДОМИНАЛНИХ ХИСТЕРЕКТОМИЈА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2021.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Emilija G. Ivanov**

**THE EFFECT OF *CYP2B6*, *GABRE* AND *ABCB1* GENES  
POLYMORPHISM ON THE PHARMACODYNAMICS OF  
PROPOFOL DURING GENERAL ANAESTHESIA  
FOR ABDOMINAL HYSTERECTOMY**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2021.

## Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. др Ивана Будић  
Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Наслов:

Утицај полиморфизма *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* гена на фармакодинамику пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија

Резиме:

Интериндивидуална варијабилност реакције на лек је прилично честа и зависи од клиничких, социјалних и генетских фактора, као и од животне средине. Пропофол (*2,6-diisopropylphenol*) је најчешћи интравенски анестетик који се користи у савременој медицини. Претпоставља се да појединачне разлике у структури гена [полиморфизам појединачних нуклеотида (*SNPs*)] који кодирају ензиме који учествују у метаболизму, гена који кодирају транспортере као и рецепторска места, могу бити одговорне за реакцију пацијената при примени пропофола. Циљ студије био је истраживање утицаја полиморфизама гена цитохрома *P450 CYP2B6* (*rs3745274*), гена рецептора гама аминокиселине типа А (*GABAA*)  $\gamma$ -1 подјединице *GABRA1* (*rs2279020*) и гена за синтезу *ATP*-везујућег места под-породице *B 1 ABCB1* (*rs1045642*) на фармакодинамику пропофола код особа женског пола које су подвргнуте абдоминалној хистеректомији. Овом студијом обухваћено је деведесет пацијенткиња старости 29–74 године, различитих националности. Присуство полиморфизама анализирано је коришћењем методе ланчаног умножавања ДНК праћеног анализом дужине рестрикционих фрагмената (*PCR-RFLP*) помоћу *TaqMan SNP* на *Stratagene MxPro 3005P* апарату. Расподела све три генетске варијанте била је унутар *Hardy-Weinberg* равнотеже. Није било значајне разлике ( $p > 0,05$ ) у фреквенцијама алела полиморфних варијанти и дистрибуцији генотипа у односу на старост између пацијенткиња различитих

етничких група. Студијом није утврђен статистички значајан утицај варијабли *CYP2B6* (c.516G>A), *GABRA1* (c.1059+15G>A) и *ABCB1* (c.3435T>C) на варијабилност клиничких параметара (дозе за индукцију у анестезију, време индукције, додатне дозе, време буђења након анестезије и нежељени ефекти пропофола). Међутим, уочени тренд могућег утицаја варијанти *CYP2B6* (c.516G>A) и *GABRA1* (c.1059+15G>A) представља добру основу за даља истраживања на већем броју испитаника.

Научна област:

Медицина

Научна  
дисциплина:

Анестезиологија

Кључне речи:

*ABCB1* ген; *CYP2B6* ген; *GABRA1* ген; фармакогенетика;  
пропофол

УДК:

616-089.5:575]:618.39-089.888

CERIF  
класификација:

B 590 Анестезиологија, интензивна нега

Тип лиценце  
Креативне  
заједнице:

**CC BY-NC-ND**

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral  
Supervisor:

Assoc. Prof. Ivana Budic  
Faculty of Medicine, University of Nis

Title:

The Effect of *CYP2B6*, *GABRE* and *ABCB1* Genes Polymorphism on the Pharmacodynamics of Propofol during General Anaesthesia for Abdominal Hysterectomy

Abstract:

The inter individual variability in response to a drug is quite common and depends on clinical, environmental, social and genetic factors. Propofol (2,6-diisopropylphenol) is the most common intravenous anesthetic used in modern medicine. It is postulated that individual differences in genetic factors [polymorphism of single nucleotide polymorphisms (SNPs)] in the genes encoding metabolic enzymes, molecular transporters and molecular binding sites of propofol can be responsible for susceptibility to propofol effects. The aim of our study was to investigate the influence of the cytochrome P450 2B6 isozyme *CYP2B6* (rs3745274),  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor  $\gamma$ 1 subunit *GABRA1* (rs2279020) and ATP-binding cassette sub-family B member 1 *ABCB1* (rs1045642) gene polymorphisms on propofol therapeutic outcomes in the patients undergoing abdominal hysterectomy. Ninety patients aged 29-74 years, with different ethnicities were included in this study. The presence of polymorphisms was analyzed using TaqMan SNP genotype analysis on Stratagene MxPro 3005P real-time polymerase chain reaction (qPCR). The distribution of all three genetic variants was within the Hardy-Weinberg equilibrium. There was no significant difference ( $p > 0.05$ ) in the allelic frequencies of polymorphic variants and genotype distributions between adult and older patients and between patients of different ethnicities. Our study did not detect a statistically significant influence of the *CYP2B6* (c.516G>A), *GABRA1* (c.1059+15G>A) and *ABCB1* (c.3435T>C) variants on the variability of clinical parameters

(doses for induction in anesthesia, additional doses, induction time and wake time after anesthesia and side effects of propofol). However, the observed trend on the possible influence of the *CYP2B6* (c.516G>A) and *GABRA1* (c.1059+15G>A) variants warrant an extension of these studies on a larger number of patients.

Scientific Field: Medicine  
Scientific Discipline: Anesthesiology

Key Words: *ABCB1* gene; *CYP2B6* gene; *GABRA1* gene; Pharmacogenetic; Propofol

UDC: 616-089.5:575]:618.39-089.888

CERIF Classification: B 590 Anesthesiology, intensive care

Creative Commons License Type: **CC BY-NC-ND**

## БЛАГОДАРНОСТ

- ❖ *На почетокот би сакала да ја искажам мојата благодарност до менторот, проф. др Ивана Будич, за континуираната поддршка во изработката на оваа научно истражувачка студија. Нејзините совети и насоки ми помогнаа во пишувањето на докторската дисертација и сопствениот развој како истражувач.*
- ❖ *Мојата искрена благодарност до проф. др Зоран Стерјев од Фармацевскиот факултет при Универзитето Св. „Кирил и Методиј“ во Скопје за неговото учество и придонес во научното истражување од областа на генетиката.*
- ❖ *Посебна благодарност до проф. др Јордан Нојков за континуираната поддршка и пренесувањето на своето искуство за цел период во изработката на докторската дисертација.*
- ❖ *Се заблагодарувам на помоста при изборот на темата и поддрската да ја одбранам докторската дисертација при Медицинскиот факултет во Нис на проф. др Радмило Јанкович, искрен пријател на Македонските анестезиолози.*
- ❖ *На проф. др Радмили Величкович Радованович неизмерно се заблагодарувам на времето и помоста при формулирање на целите на дисертацијата, како и толкувањето на резултатите.*
- ❖ *На проф. др Татјана Јефтович Стоименов и се заблагодарувам на помоста при дизајнирање на студијата и толкувањето на резултатите на генетската анализа.*
- ❖ *На проф. др Душица Симич и се заблагодарувам на поддрската во тек на сите фази на изработка на докторската дисертација.*
- ❖ *На проф. др Бети Зафирова од Медицинскиот факултет во Скопје и проф. др Миодраг Стојанович и проф. др Зоран Милошевич од Медицинскиот факултет од Нис, се заблагодарувам за помоста при статистицката обработка на материјалите.*
- ❖ *Големо благодарам на мојот сопруг и мојата мајка кои за цело време ме поддржуваа во изработката на докторската дисертација, за времето што не можев да бидам со нив.*



*Докторската дисертација ја посветувам на моите деца*

*Стефанија и Андријан*

*да им покажам дека мора во животот да се истрае*

<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>1. УВОД</b>	<b>3</b>
1.1 ГЕНЕТИКА	6
1.2 ПРИНЦИПИ НА КОЈИМА СЕ ЗАСНИВА САВРЕМЕНА ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА	8
1.3 МЕТОДЕ ЗА УТВРЂИВАЊЕ ДУБИНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ	10
1.4 КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ БИСПЕКТРАЛНОГ ИНДЕКСА И МЕТОДА ЕНТРОПИЈЕ	11
1.5 ПРОПОФОЛ – ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ПРИМЕНА	12
1.6 ГЕНЕТСКЕ ОСНОВЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРОПОФОЛА	15
1.7 <i>CYP2B6</i> ГЕН	17
1.8 <i>GABRE</i> ГЕН	17
1.9 <i>ABCB1</i> ГЕН	19
<b>2. МОТИВАЦИЈА ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ</b>	<b>20</b>
<b>3. ЦИЉЕВИ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ</b>	<b>20</b>
<b>4. ДИЗАЈН СТУДИЈЕ И КЛИНИЧКИ МАТЕРИЈАЛ</b>	<b>21</b>
<b>5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА</b>	<b>22</b>
5.1 ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА	23
<b>6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА</b>	<b>24</b>
<b>7. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>27</b>
7.1 ОПИС ИСПИТИВАНЕ ГРУПЕ	27
7.2 ГЕНОТИПСКА ДИСТРИБУЦИЈА	28
7.2.1. ДИСТРИБУЦИЈА ГЕНА <i>CYP2B6</i>	28
7.2.2. ДИСТРИБУЦИЈА ГЕНА <i>GABRA1</i>	29
7.2.3. ДИСТРИБУЦИЈА <i>ABCB1</i> rs1045642 ГЕНА	30
7.3 КОРЕЛАЦИЈА ГЕНЕТСКОГ ПОЛИМОРФИЗМА <i>CYP2B6</i> СА ДЕМОГРАФСКИМ И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА	31
7.4 КОРЕЛАЦИЈА ГЕНЕТСКОГ ПОЛИМОРФИЗМА <i>GABRA1</i> СА ДЕМОГРАФСКИМ И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА	46

<b>7.5</b>	<b>КОРЕЛАЦИЈА ГЕНЕТСКОГ ПОЛИМОРФИЗМА <i>ABCBI</i> СА ДЕМОГРАФСКИМ И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>ДИСКУСИЈА</b>	<b>77</b>
<b>8.1</b>	<b>ПОЛИМОРФИЗАМ <i>CYP2B6</i> ГЕНА</b>	<b>82</b>
<b>8.2</b>	<b>ПОЛИМОРФИЗАМ <i>GABRE</i> ГЕНА</b>	<b>84</b>
<b>8.3</b>	<b>ПОЛИМОРФИЗАМ <i>ABCBI</i> ГЕНА</b>	<b>85</b>
<b>8.4</b>	<b>КЛИНИЧКЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ И БУДУЋИ ПРАВЦИ</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>ЗАКЉУЧАК</b>	<b>89</b>
	<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>92</b>
	<b>ПРИЛОЗИ</b>	<b>104</b>
	<b>УПИТНИК</b>	<b>104</b>
	<b>БИОГРАФИЈА</b>	<b>108</b>

## САЖЕТАК

Интериндивидуална варијабилност реакције на лек је прилично честа и зависи од клиничких, социјалних и генетских фактора, као и од животне средине. Пропофол (2,6-*diisopropylphenol*) је најчешћи интравенски анестетик који се користи у савременој медицини. Претпоставља се да појединачне разлике у структури гена [полиморфизам појединачних нуклеотида (*SNPs*)] који кодирају ензиме који учествују у метаболизму, гена који кодирају транспортере као и рецепторска места, могу бити одговорне за реакцију пацијената при примени пропофола. Циљ студије био је истраживање утицаја полиморфизама гена цитохрома *P450 CYP2B6* (*rs3745274*), гена рецептора гама аминокиселине типа А (*GABAA*)  $\gamma$ -1 подјединице *GABRA1* (*rs2279020*) и гена за синтезу *АТФ*-везујућег места под-породице *B 1 ABCB1* (*rs1045642*) на фармакодинамику пропофола код особа женског пола које су подвргнуте абдоминалној хистеректомији. Овом студијом обухваћено је деведесет пацијенткиња старости 29–74 године, различитих националности. Присуство полиморфизама анализирано је коришћењем методе ланчаног умножавања ДНК праћеног анализом дужине рестрикционих фрагмената (*PCR-RFLP*) помоћу *TaqMan SNP* на *Stratagene MxPro 3005P* апарату. Расподела све три генетске варијанте била је унутар *Hardy-Weinberg* равнотеже. Није било значајне разлике ( $p > 0,05$ ) у фреквенцијама алела полиморфних варијанти и дистрибуцији генотипа у односу на старост између пацијенткиња различитих етничких група. Студијом није утврђен статистички значајан утицај варијабли *CYP2B6* (*c.516G>A*), *GABRA1* (*c.1059+15G>A*) и *ABCB1* (*c.3435T>C*) на варијабилност клиничких параметара (дозе за индукцију у анестезију, време индукције, додатне дозе, време буђења након анестезије и нежељени ефекти пропофола). Међутим, уочени тренд могућег утицаја варијанти *CYP2B6* (*c.516G>A*) и *GABRA1* (*c.1059+15G>A*) представља добру основу за даља истраживања на већем броју испитаника.

**Кључне речи:** *ABCB1* ген; *CYP2B6* ген; *GABRA1* ген; фармакогенетика; пропофол

## ABSTRACT

The inter individual variability in response to a drug is quite common and depends on clinical, environmental, social and genetic factors. Propofol (2,6-diisopropylphenol) is the most common intravenous anesthetic used in modern medicine. It is postulated that individual differences in genetic factors [polymorphism of single nucleotide polymorphisms (SNPs)] in the genes encoding metabolic enzymes, molecular transporters and molecular binding sites of propofol can be responsible for susceptibility to propofol effects. The aim of our study was to investigate the influence of the cytochrome P450 2B6 isozyme *CYP2B6* (rs3745274),  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor  $\gamma$ 1 subunit *GABRA1* (rs2279020) and ATP-binding cassette sub-family B member 1 *ABCB1* (rs1045642) gene polymorphisms on propofol therapeutic outcomes in the patients undergoing abdominal hysterectomy. Ninety patients aged 29-74 years, with different ethnicities were included in this study. The presence of polymorphisms was analyzed using TaqMan SNP genotype analysis on Stratagene MxPro 3005P real-time polymerase chain reaction (qPCR). The distribution of all three genetic variants was within the Hardy-Weinberg equilibrium. There was no significant difference ( $p>0.05$ ) in the allelic frequencies of polymorphic variants and genotype distributions between adult and older patients and between patients of different ethnicities. Our study did not detect a statistically significant influence of the *CYP2B6* (c.516G>A), *GABRA1* (c.1059+15G>A) and *ABCB1* (c.3435T>C) variants on the variability of clinical parameters (doses for induction in anesthesia, additional doses, induction time and wake time after anesthesia and side effects of propofol). However, the observed trend on the possible influence of the *CYP2B6* (c.516G>A) and *GABRA1* (c.1059+15G>A) variants warrant an extension of these studies on a larger number of patients.

**Keywords:** *ABCB1* gene; *CYP2B6* gene; *GABRA1* gene; Pharmacogenetic; Propofol

## 1. УВОД

Једно од најизазовнијих подручја истраживања клиничке фармакологије, фармације, фармакоепидемиологије, а посебно фармакогенетике је покушај да се разуме зашто индивидуе различито реагују на терапију лековима. Проблеми са терапијом лековима могу се поделити у две главне категорије. Први проблем је тај што лекови нису подједнако ефикасни код свих пацијената. Уколико би било могуће унапред предвидети ефикасност лека, избегла би се интериндивидуална варијација на лек код пацијената код којих лек не делује довољно, а у исто време тиме би се смањили и трошкови. Други велики терапијски проблем је појава нежељених ефеката, што је нарочито важно у областима медицине где се примењују лекови мале терапијске ширине, међу којима су анестезиологија и интензивно лечење.<sup>1</sup>

Процењује се да се на глобалном нивоу годишње спроведе 234 милиона хируршких процедура. Верује се да 7 милиона пацијената доживи некакав нежељени ефекат, а да један милион умире постоперативно сваке године свуда у свету. Додатно је установљено да би познавањем фармакокинетице лека 50% нежељених ефеката могло бити избегнуто.

Требало би истаћи да током последње деценије стопа хируршких морталитета опада, што је делимично и последица боље анестезиолошке припреме и вођења анестезије. Резултати извештаја Краљевског колеџа за анестезиологију за акциденталну будност у току анестезије (2013) (*Royal College of Anaesthetists audit on accidental awareness during general anaesthesia*) показали су да акцидентална свесност (будност) у току опште анестезије има годишњу преваленцију од приближно 1/15.000, са последицама које укључују дистрес и дугорочну психолошку трауму. Иако је охрабрујућа чињеница да се стопа морталитета смањује, још увек је присутна појава морбидитета и морталитета повезана са анестезијом.<sup>2</sup>

Свакако је интригантно питање зашто два пацијента која примају један исти лек, у истој дози, за исту индикацију, различито реагују. Процењено је да је 47–61% делова гена који кодирају синтезу одређених сегмената у протеинима полиморфно. Последица те мутације гена који могу потенцијално да мењају одговор на лекове је чест биолошки феномен. Фармакогенетика, као нова научна дисциплина и грана клиничке фармакологије, бави се проучавањем степена, варијабилности генетског профила пацијената који би омогућио циљано давање лека на који ће болесник позитивно реаговати, уз максимални ефекат лека и уз избегавање његових нежељених последица. Циљ фармакогенетике је да се

индивидуалне терапије прилагоде применом доступних лекова. Последице у одговору на лек зависе од обима у којем је функција генског продукта афектирана мутацијом. Додатно на обим афектирања функције, фреквенција која се јавља мутацијом одређује клиничку значајност генетске варијабилности. У основи, постоје три начина преко којих гени могу да мењају одговор на одређени лек, а то су: фармакокинетичке интеракције, фармакодинамичке интеракције, а у последње време, нарочито велико значење придаје се и међусобној интеракцији гена у каузалној путањи болести.

Савремена медицина омогућава одређивање терапије за најширу популацију болесника на основу статистичких анализа и резултата индивидуалних случајева. Проблем који намеће такву потребу је чињеница која показује да једен исти лек има различито дејство и ефекат на различите пацијенте. Интериндивидуална варијабилност у одговору на неки лек је врло честа. Зависи од клиничких, амбијенталних, друштвених и генетских фактора. Као резултат оваквих сазнања основана је нова грана медицине – фармакогенетика, чији је основни циљ препознавање генетских индивидуалних разлика у одговору на лекове, проучавање молекуларних механизма који доводе до варијабилности у одговору, као и избор адекватног лека за сваког пацијента посебно.

У клиничкој пракси запажа се велика интериндивидуална варијабилност као одговор на пропофол, а истраживања показују да су ове разлике резултат генетских и негенетских разлика код пацијената.

Иако се често термини фармакогенетика и фармакогеномика користе као један исти појам, фармакогенетика се односи на варијације појединог гена или релативно неколико гена који утичу на експресију одговора на одређени лек, док се фармакогеномика односи на промене у одговору на лек које су последица варијација које обухватају комплетан геном (мултигенски).<sup>3</sup>

Интериндивидуална варијабилност у одговору на лекове код анестезиолошких пацијената већ дуже време се сматра правилом, а не изузетак. Историјски, разлике у одговору пацијената тумачиле су се различитим факторима, као што су узраст и пол, претходне болести и коморбидитети, интеракције на лекове, тип операције и нутритивни статус.

Инциденција и потенцијал за озбиљне нежељене реакције у анестезиологији повећани су због уских терапијских индекса лекова који се примењују и претходно споменуте високе

интериндивидуалне варијабилности у одговорима на лекове. Генетски фактори у великој мери доприносе овим озбиљним нежељеним реакцијама.

Чињеница да су дефицит псеудохолинестеразе, сукцинилхолином изазвана апнеја, малигна хипертермија и порфирија након примене тиопентала међу првим пријављеним фармакогенетским поремећајима иде у прилог томе да је анестезиологија уско повезана са фармакогенетиком. Током протеклих неколико година још више се учврстила повезаност између фармакогенетике и анестезиологије услед појаве нових података о ефектима генетских варијација на фармакокинетику и фармакодинамику лекова који се примењују у анестезиологији.<sup>4</sup> Значајно је да се спомене да је у анестезиологији варијабилност у одговору на лекове мултифакторијална, тј. генетски и фактори средине међусобно ступају у интеракцију и на тај начин утичу на метаболизам, ефикасност и нежељене ефекте лекова. Посебно је сложена општа анестезија, која представља транзиторну, реверзибилну, поступну и селективну парализу функција ћелија *CNS*-а која се постиже применом лекова – анестетика. Општи анестетици могу да се поделе на две велике групе: инхалациони и интравенски анестетици. Иако може да се каже да је максима анестезиологије стара колико и сама медицина, и у савременом добу, ипак, постоји велика празнина која се односи на тачно значење механизма деловања, деловање и појаву нежељених ефеката лекова који се користе у анестезиологији.<sup>5</sup> Управо због тога, протеклих неколико година све је већи интерес за проучавање генетских механизма одговорних за клиничке одговоре у овој области.

У анестезиологији се овај приступ о утицају генетских информација на ефекте анестетика примењује од педесетих година прошлог века у сва три кључна сегмента савремене опште анестезије – аналгезији, седацији и релаксацији мишића. Најпре је разјашњен тада актуелни проблем нежељене продужене релаксације и продужене апнеје након давања првог мишићног релаксанта суксаметонијума, што се сматра једним од главних успеха нове науке која се зове фармакогенетика.<sup>6</sup> *Lancet* је 1956. године објавио рад у којем је први предложио генетску основу за продужену апнеју након примене суксаметонијума. Убрзо након тога, *Kalow* и *Gunn* су објаснили утицај наслеђене варијације метаболизма суксаметонијума тиме да га ензим бутирилхолин-естераза (изоформа ензима синтетисаног на полиморфном гену) не може адекватно разградити.<sup>7</sup> Такође, од тада су започете и последњих деценија интензивирани студије генетских варијација у одговору различитих појединаца на лекове



који се примењују у анестезији (пр. опијатне аналгетике<sup>8</sup>), као и различитих потенцијала појединачно да развију зависност од ових лекова.

## 1.1 Генетика

Основе генетике постављене су још од времена Мендела, када се сматрало да је ген фактор наслеђивања. Прецизнија дефиниција гена односи се на део ДНК који је одговоран за синтезу једног полипептидног ланца. Откривено је да у језгру ћелија постоје структуре зване хромозоми на којима се налазе гени. Има их од две до неколико хиљада.<sup>9</sup>

Питање структуре материје која игра најважнију улогу у наслеђивању, односно структуре гена, решено је пре педесет година. Прави доказ да је ДНК наследна материја дали су експерименти *Avery O*, *McLeod S* и *McCarty M*.<sup>10</sup> Крајњи доказ да ДНК чини основну структуру гена представљен је недавно, увођењем техника генетског инжењеринга. Одговор на питање „шта је живот“ лежи у структури ДНК. Она се налази у једру свих ћелија. Количина ДНК у једру свих ћелија исте врсте је константна, не мења се. Молекул ДНК је полимер (полинуклеотид) који се састоји од многих међусобно повезаних мономера (нуклеотида) у полинуклеотидни ланац.

Нуклеотид се састоји од азотне базе (пуринске или пиримидинске), фосфорне киселине и шећера. Шећер у ДНК је пентоза, такозвана 2'-деоксирибоза. У ДНК постоје четири азотне базе, од којих су две пуринске: аденин и гуанин; и две пиримидинске: цитозин и тимин. Појединачни нуклеотиди се везују да би створили полимер (полинуклеотид). Дужина полинуклеотида варира и обично одговара дужини информационе РНК, односно дужини протеина који ген кодира. Хромозом се састоји од ДНК која може да броји и до неколико милиона нуклеотида. У састав нуклеотида улазе базе: аденин, гуанин, цитозин и тимин (*A*, *G*, *C* и *T*). Присутно је комплементарно упаривање база. Аденин (*A*) је увек упарен са *T*, а *G* са *C*. Функција ДНК је да чува и преноси непромењене генетске информације будућим генерацијама. Служи као матрица из које се информације преписују на информациону РНК (иРНК) како би се даље, у процесу транслације, информације могле превести у протеине у цитоплазми ћелија. Рибонуклеинске киселине се такође састоје од шећера (рибозе), фосфорне киселине и азотних база (аденин, гуанин, цитозин и урацил). Процесом транскрипције у једру се ДНК, односно један њен део (ген), транскрибује у РНК, а ова,

процесом транслације у цитоплазми, служи као матрица за синтезу одређеног протеина, односно полипептидног ланца. Синтеза протеина је кључна за процес експресије гена. Информације носи један ланац дволанчане ДНК, назван енкодер. Ген је сегмент ДНК са специфичном нуклеотидном секвенцом која кодира синтезу протеина на којој се темељи нека особина. Одређивање тачне локације одређеног гена на одређеном хромозому назива се мапирање гена. Варијанта секвенце ДНК на датом месту (у оквиру једног нуклеотида) назива се алел. Алели једног гена налазе се на истом месту (локусу) на пару хомологих хромозома. Они могу бити хомозиготи, а уколико постоје два различита алела, то су хетерозиготи. Тако су, на пример, *AA* хомозиготи са нормалним типом алела, *AG* – хетерозиготи са једним мутантним алелом и *GG* – хомозиготи са два мутирана алела.<sup>11</sup>

Појединци наслеђују два алела на сваком гену, по један од сваког родитеља. Оба алела морају бити позната да би се утврдио генотип. Генотип је генетски састав организма који се може односити на пар алела или на потпуну наследну основу. Постоје три могућа генотипа за полиморфизам: хомозигот дивљег типа (*wt/wt*), хетерозигот (*wt/v*) или хомозиготна варијанта (*v/v*). Свака особа наслеђује један генски алел од сваког родитеља. Алели се обично означавају као „*wild-type*“ – варијанта у општој популацији. Обично је нормални метаболизер добио две копије дивљег типа алела. Полиморфизам се јавља када посебна варијанта алела замењује један или оба „*wild-type*“ алела. Фенотип је скуп свих особина једне индивидуе или организма које су настале заједничким деловањем генотипа и услова средине у којима се дати организам развија.<sup>9</sup>

Полиморфизам је дисконтинуирана генетска варијација која резултира појавом различитих облика или врста јединки између припадника исте врсте. Генетске варијације могу бити одговорне за промену ензима за метаболизам или за транспорт протеина, што утиче на апсорпцију, дистрибуцију и биорасположивост. Реч полиморфизам потиче од речи *poly* = неколико и *morph* = облик. Већина полиморфизама укључује варијације полиморфизма једног нуклеотида (СНП) – полиморфизам појединачних нуклеотида (*SNPs* – *single-nucleotide polymorphism*). Ова врста полиморфизма укључује варијацију једног базног пара, када се азотна база једног нуклеотида (*A*, *T*, *C* или *G*) замени другом базом у ДНК ланцу.<sup>12</sup> Генетски полиморфизам представља промену у структури гена и може имати за последицу измењену активност ензима и додатни ефекат на коначни учинак лека (ксенобиотику). Варијанте алела обично кодирају ензим чија је активност смањена или потпуно изостаје.

Особе са два примерка варијанти алела, обично постају сиромашни метаболитери, док оне са једним дивљим типом и једном варијантом алела имају смањену активност ензима. С друге стране, неке особе могу наследити више копија дивљег типа алела, што резултира већом активношћу ензима.

## **1.2 Принципи на којима се заснива савремена општа анестезија**

Од својих почетака у прошлом веку до данас, општа анестезија је осавремењена применом нових анестетика, одговарајућим апаратима и софистицираним системима за мониторинг болесника. У почетку је користила испарљиве анестетике (етер, хлороформ, циклопропан), а затим је допуњена и другим анестетикима (фенобарбитон, хексобарбитон, епентол). У следећој фази развоја укључени су новосинтетизовани испарљиви анестетици (халотан, енфлуран, севофлуран, десфлуран), нова средства за увођење у анестезију и нови мишићни релаксанти. Паралелно са овим, развијен је концепт такозване неуролепт анестезије, којом се за разлику од претходних техника, где су аналгезија и хипнотички сан били обезбеђени леком који се назива анестетик, даје коктел лекова, од којих је један одговоран за аналгезију, други за анестетички сан. Уз њих је увек присутан мишићни релаксант. Данас се овај концепт назива балансирана анестезија. Без обзира на име, основни принципи сваке анестезије су пружање анестетичког сна, ублажавање болова и опуштање мишића.<sup>5,13</sup>

Најважнија сврха опште анестезије је да намерно изазове губитак бола и губитак свести. Општа анестезија је опадајућа депресија нервног система која укључује прво мождани кортекс, затим базалне ганглије, церебелум и кичмену мождину, док витални центри у продуженој моздини и понсу морају остати сачувани, како би се спречила последња нежељена и токсична фаза у општој анестезији праћеној медуларном депресијом.

Губитак свести карактерише блокирање сензорних и моторичких рефлекса, односно пацијент губи свест о стању у коме се налази. Не креће се и губе се рефлeksi гутања и кашљања. Ово стање има неколико модалитета, као што су: атараксија (пацијент је незаинтересован за животну средину, миран је и не реагује), седација (поспаност), лаган сан (пацијент је у несвести, али може се пробудити иритацијом), дубок сан (анестезија) и на крају потпуна анестезија, која се јавља са медуларном депресијом која, ако се не лечи, завршава смрћу.

Постоји неколико група лекова које могу довести до губитка свести. Поред испарљивих анестетика, такви лекови су и интравенски анестетици који се деле у две групе: барбитуратну (хексобарбитон, тиопентон) и небарбитуратну (кетамин, етомидат, пропофол). Ови последњи су данас лекови избора, а од њих је пропофол најчешће коришћени лек за увођење у анестезију и за обезбеђивање анестетичког сна током анестезије.<sup>5</sup>

Лекови који обезбеђују анестетички сан утичу на неколико сегмената *CNS*-а, од којих су најважнији ретикуларна супстанца и лимбични систем.

Будно стање *CNS*-а зависи од физиолошке хемостазе коју одржавају два супротстављена неуротрансмитера делујући независно један од другог. То су глутамат, неуротрансмитер који активира метаботропне и јонотропне рецепторе глутаминске киселине, и глицин који је инхибиторни неуротрансмитер. Оба неуротрансмитера посредују у више од 90% свих неуротрансмисија. Њихова интеракција одређује правилно функционисање мозга.<sup>14</sup>

Различити механизми одржавају ексцитационе и инхибиторне силе у физиолошким границама у *CNS*-у. Прекид циклуса доводи до предности једне аминокиселине над другом. Циклус трансформације *GABA* / глутамата затворен је у трипартитној синапси, без почетка и краја, и у динамичкој је равнотежи са интратерминалном концентрацијом глутамата.<sup>15</sup> Глутамат се синтетише у неуронима у циклусу трикарбоксилне киселине, као и у глутамат-глутаминском циклусу, који је егзогени извор неуротрансмитера.<sup>16</sup> У тој каскади, глутамат ослобођен из пресинаптичког неуронског елемента преноси се у астроците преко EAAT-2 транспортера. У астроцитима, глутамин-синтетаза претвара глутамат у глутамин који се транспортује у међућелијски простор помоћу Н-компонентног транспортера, а затим преузима А-амино-киселински транспортер.<sup>17</sup> У неуронима, глутамин се претвара у глутамат у реакцији која је катализована глутамин-дехидрогеназом. У *GABA* ергичким инхибиторним неуронима, глутамат се претвара у *GABA* декарбоксилацијом под дејством ензима декарбоксилазе глутаминске киселине.<sup>16</sup> Инхибиторна аминокиселина се затим преводи у ћилибарну киселину, која поново улази у Кребсов циклус и претвара се у глутамат. У нормалном функционисању *CNS*-а, ослобађање и деловање неуротрансмитера индукованих на циљани неурон посредују се одређеним рецепторима. До сада су идентификована два инотропна *GABA* рецептора *GABA* (*GABAA* и *GABAC*).<sup>18</sup> *GABA*

рецептор типа А састоји се од пет подјединица протеина који су селективно везани за Cl<sup>-</sup> анјоне.

Подјединице *GABA<sub>A</sub>* рецептора припадају породици мултивалентних класа, укључујући њихове варијанте ( $\alpha 1$ - $\alpha 6$ ,  $\Pi 1$ - $\Pi 4$ ,  $\text{I} 1$ - $\text{I} 3$ ,  $\delta$ ,  $\Sigma$ ,  $\Theta$ ,  $\rho 1$ - $\rho 3$ ). Омогућавање различитих комбинација одређених подјединица да формирају рецепторе представља осетљивост или неосетљивост на фармаколошке лекове.<sup>19</sup> Рецептор је у основи пентамер који се састоји од различитих комбинација и садржи места за дејство различитих ендогених и егзогених супстанци као што су бензодиазепини, барбитурати и хипнотици. Укључивање *GABA*-ергичног састава, посебно дејство *GABA* рецептора, доводи до побољшане неуротрансмисије у мозгу, што истовремено повећава инхибицију, *GABA GABA<sub>A</sub>* рецептора, који садрже или  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  или пет подјединица. Дакле, активација рецептора изазива инхибицију неуронске ексцитабилности.<sup>20</sup>

### 1.3 Методе за утврђивање дубине анестезије

Укупна доза примењеног пропофола, доза пропофола по кг/тт, укупна доза одржавања, доза одржавања по кг/тт, време од почетка примене пропофола до увођења у анестезију, време од престанка примене пропофола до буђења пацијената, као и виталне функције, могу се одредити праћењем биспектралног индекса (*BIS*) или надзором ентропије. Дозе примењеног пропофола одређују се на основу праћења хемодинамских параметара и вредности биспектралног индекса или ентропије. Праћење дубине анестезије путем биспектралног индекса или ентропије даје исте или сличне резултате за дозу пропофола.

*BIS* мониторинг омогућава смањење инциденције свести током опште анестезије и саставни је део модерног анестезиолошког надзора. *BIS* мери ефекте анестетика на централни нервни систем, посебно хипнотичку компоненту анестезије. То је неинвазивно праћење дубине анестезије и читава се кроз анализу електроенцефалограма. *BIS* је директна мера ефикасности анестетика и седације. *BIS* монитор генерише континуирани број скале од 0 до 100, где 100 представља нормалну кортикалну електричну активност, а 0 представља одсуство било какве активности. Општа анестезија постиже се вредностима у распону од 60 до 40. Пропофол се администрира путем инфузионих шприц пумпи. Анестетик се примењује у дози одређеној према вредностима биспектралног индекса, што онемогућава постојање ризика од будности или предозирања.<sup>21,22</sup>

Ентропијски модул је саставни део апарата за анестезију *Datex-Ohmeda*. Ентропијски сензор се састоји од три електроде и поставља се на чело пацијента. Параметри ентропије су: ентропија одговора (*RE*, вредности у опсегу 0–100) и *State Entropy* (*SE*, вредности у опсегу 0–91).<sup>23</sup> *RE* реагује брже, започиње активацијом мишића лица, док је *SE* стабилни параметар који прати хипнотички ефекат примењеног анестетика. Вредности *SE* су увек идентичне или нешто ниже од *RE*. Вредности у распону 40–60 указују на то да је постигнута општа анестезија.<sup>24</sup> Примена пропофола овде се врши помоћу ручних инфузионих пумпи вођених клиничким знацима који представљају ризик од будности или предозирања ако не постоји овакав надзор, односно са ентропијом су искључене могућности будности или предозирања анестетиком. Ентропија мери ефекат анестетика на централни нервни систем, посебно хипнотичку компоненту анестезије, и омогућава титрирање дозе анестетика према индивидуалним потребама сваког пацијента.<sup>25,26</sup>

#### **1.4. Корелација између биспектралног индекса и метода ентропије**

За превенцију будности током анестезије важна је клиничка процена анестезиолога на основу његовог искуства о интраоперативној свести стеченог у пракси. Иако надгледање биспектралног индекса може имати позитиван ефекат смањењем учесталости интраоперативне свести код опште популације, изостанак корелације вредности *BIS* и дубине анестезије код појединих пацијената може засенити значај ове врсте мониторинга. Ипак, *BIS* је добар показатељ будности и стога може смањити учесталост интраоперативне свести. Међутим, његов алгоритам некада нетачно предвиђа стање спавања, па одређени проценат пацијената који већ спавају неће бити идентификован због повећане нумеричке *BIS* вредности. Ови пацијенти би примали непотребне дозе анестетика који изазвају дубоко хипнотичко стање.<sup>27,28</sup>

У процени нивоа хипнозе током интраоперативне седације приликом праћења анестезије ентропија одговара модификованој процени анестезиолога о стању будности/седације пацијента и повећава се брже од *BIS* вредности. Подаци у литератури сугеришу да је праћење ентропије једнако поуздано као и праћење биспектралног индекса приликом извођења анестезије.<sup>29</sup>

## 1.5 Пропофол – основне карактеристике и примена

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) је седативни или хипнотички лек чије дејство зависи од дозе. То је алкил-фенол развијен седамдесетих, а Каи и сарадници Астра Зенеке први пут су га описали као потенцијално средство за анестезију. Први пут је коришћен у Шведској 1987. године. Данас је један од најчешће коришћених интравенских анестетика, чија молекулска тежина износи 178,27 г/мол.<sup>30</sup> Нерастворљив је у води, јер његова хидроксилна група има  $pKa = 11$ , што доводи до стварања соли. Има структурну аналогију са витамином Е, што објашњава његова антиоксидативна својства. Доступан је као 1% беле липидне емулзије која садржи: 10% сојиног уља, 1,2% фосфолипида јаја, 2,25 глицерола за изотоничност,  $NaOH$  за  $pH$  и ЕДТА (етилен диамино-тетрасирћетна киселина).<sup>31</sup> У контакту са ваздухом током шест сати оксидише мењајући своју боју у жуту и тада није за употребу. Иако се сматрало да је алергија на пропофол резултат поливалентности његовог растварача, ипак је доказано да је последица алергије на храну. Алергије на јаја и соју нису од значаја за алергију на пропофол.<sup>32</sup> Због органске природе емулзије, ЕДТА је додан као антибактеријско средство, али је контаминација пропофола и даље могућа. Зато се препоручује употреба ампуле одмах након отварања. Емулзија је компатибилна са 5% глукозе која се може користити као растварач.

Полуживот-полувреме расподеле болуса је приближно 2–4 минута, а волумен расподеле ( $Vd$ ) варира између 209 и 1008. Клиренс зависи од тога да ли се даје болус или инфузија и варира између 77 и 139 л/мин.<sup>30</sup>

Почетак његовог хипнотичког деловања је врло брз. Након дозе од 2,5 мг/кг, анестетички сан наступа за 90–100 секунди. Дужина сна зависи од употребљене дозе и траје након болуса од 2 до 2,5 мг/кг око 5 до 10 минута.<sup>33</sup> У нижим дозама доводи до стања седације и амнезије. Старост значајно утиче на одређивање дозе за увођење у анестезију. Ако се израчунава на основу телесне тежине, ова доза је највећа код деце до две године, а затим са годинама опада. Жене захтевају нешто веће дозе за увођење него мушкарци.<sup>30,34</sup>

Пропофол брзо и сигурно изазива хипнозу и има синергијске хипнотичке ефекте са многим другим лековима (барбитурати, бензодиазепини, опиоиди). Такође, има амнестичка својства, али овај ефекат није толико изражен као код бензодиазепина.<sup>35</sup> Свесна перцепција и памћење пацијената замењују се несвешћу и амнезијом. Пропофол делује на нивоу префронталог режња, темпоралног режња и хипокампуса.<sup>36</sup>

Пропофол је високо липофилан и стога брзо прелази крвно-мождану баријеру, доспевајући на место дејства.

Трајање ефекта је кратко, због брзе прерасподеле из мозга у околна ткива. Његова фармакокинетика је описана као троделна: иницијална прерасподела у централном делу мозга, затим брза прерасподела у добро и мање добро перфузирана подручја, а затим спора прерасподела у централни део мозга где се метаболише.<sup>30</sup> Спора прерасподела у комбинацији са брзим метаболизмом доприноси брзом дејству лека. Индукцију повремено прате феномени попут грчева у мишићима, спонтаних покрета, опистотонуса или штуцања. Иако ове реакције понекад могу опонашати тонично-клоничне грчеве, пропофол у основи има антиконвулзивна својства и ефикасно се користи за лечење епилептичног статуса. Пропофол се може безбедно примењивати код пацијената са епилепсијом.<sup>4</sup>

Толеранција се не развија након дуготрајне инфузије пропофола.

Пропофол се најчешће упоређује са инхалацијским анестетикима у погледу времена отпуштања из болнице у односу на које има повољније дејство.<sup>37,38,39</sup> Повратак физичких способности, попут стајања, ходања или уноса хране је бржи, а постоперативна мучнина и повраћање (*PONV*) су знатно ређе појаве.

Пропофол смањује церебрални проток крви и интракранијални притисак.<sup>40</sup> Такође, смањује очни притисак. Код пацијената са повишеним интракранијалним притиском, пропофол може проузроковати критично смањење церебралне перфузије ако се не предузму мере за одржавање довољно високог средњег артеријског притиска (МАР). Пропофол и тиопентон вероватно пружају сличан степен церебралне заштите.<sup>34,41</sup> Пропофол се одликује антипруритичким својствима. Његов антиеметички ефекат (при концентрацији пропофола у крви од 200 нг/мл) је још један разлог зашто је то најпожељније средство за амбулантну анестезију.

Пропофол је доступан за интравенску примену, за увођење у општу анестезију и за умерену или дубоку седацију. Многе кратке интервенције (киретажа, ендоскопски поступци итд.) изводе се под седацијом уз примену пропофола, где се даје у малим дозама, што је довољно да се интервенција изведе.<sup>42</sup> У овим интервенцијама седација се такође може пратити како би се превенирали нежељени ефекти.<sup>43</sup> Такође, користи се као седатив код деце.<sup>44</sup>

Пропофол делује на кардиоваскуларни систем. Његов главни кардиоваскуларни ефекат је смањење артеријског крвног притиска услед смањења системског васкуларног отпора



(инхибиција симпатичке вазоконстрикторне активности), *preload*-а и контрактилности срца.<sup>45</sup> Хипотензија која се јавља након индукције обично се поништава стимулусима који прате ларингоскопију и интубацију.<sup>46</sup> Фактори повезани са хипотензијом изазваном пропофолом укључују високе дозе, брзу инјекцију и старије пацијенте. Пропофол драматично нарушава нормални артеријски барорефлексни одговор на хипотензију. Ретко, значајан пад предоптерећења може довести до рефлексне брадикардије посредоване вагусом. Промене у срчаном ритму и минутном волумену обично су пролазне и безначајне код здравих пацијената, али могу бити озбиљне код пацијената екстремне старости, код оних који примају  $\beta$ -адренергичке блокаторе или код оних са оштећеном функцијом коморе. Иако се употреба кисеоника у миокарду и коронарни проток крви обично смањују, код неких пацијената се значајно повећава производња лактата у коронарном синусу, што указује на одређену неусклађеност између снабдевања миокарда и потражње за кисеоником.<sup>4</sup>

На нивоу респираторног система пропофол изазива тешку депресију која се обично манифестује као апнеа након уводне индукционе дозе. Чак и када се користи за свесну седацију у субанестетичким дозама, пропофол инхибира хипоксичне вентилационе стимулусе и потискује нормалан одговор на хиперкарбију.<sup>47</sup> Депресија рефлекса горњих дисајних путева индукована пропофолом превазилази депресију тиопентоном, што омогућава интубацију, ендоскопију или пласирање ларингеалне маске у одсуству неуромускуларне блокаде.

Иако пропофол може да индукује ослобађање хистамина, индукција пропофола повезана је са мањом учесталостју диспнеје код астматичара и неастматичара у поређењу са индукцијом барбитуратима или етомидатом.<sup>5</sup>

Пропофол се нормално метаболише ензимима, углавном у јетри, а метаболизам је готово потпун, остављајући мање од 1% непромењеног лека који се излучује урином. Током операција абдомена, попут трансплантације јетре, постоје докази о ванхепатичном метаболизму, који се највероватније одвија у бубрезима. Метаболички капацитет не зависи само од ензимског капацитета, већ и од протока крви у јетри и оксигенације. Клиренс пропофола премашује проток крви у јетри, што указује на постојање додатног, ванхепатичног метаболизма. Овај посебно висок клиренс вероватно доприноси релативно брзом опоравку након континуираних инфузија. Коњугација у јетри резултира

производњом неактивних метаболита који се елиминишу бубрежним клиренсом. Иако се метаболити пропофола примарно излучују урином, само 38% лека се излучује урином у прва 24 сата након болус дозе.<sup>48</sup> Пропофол има висок ниво везивања за серумски албумин (96–99%). Клиренс се не мења код новорођенчади када се даје пропофол.<sup>49</sup>

Употреба пропофола у инфузији за дуготрајну седацију код деце која су критично болесна или код млађих одраслих неурохируршких пацијената повезана је са спорадичним случајевима липемије, метаболичке ацидозе и смрти – синдром инфузије пропофола (*PRIS*). То је ретка, али катастрофална компликација. Клиничке карактеристике *PRIS*-а су акутна брадикардија која доводи до асистолије у присуству метаболичке ацидозе (базни дефицит већи од 10 ммол/л), рабдомиолизе, хиперлипидемије и стеатозе јетре.<sup>50,51,52</sup>

## 1.6. Генетске основе метаболизма пропофола

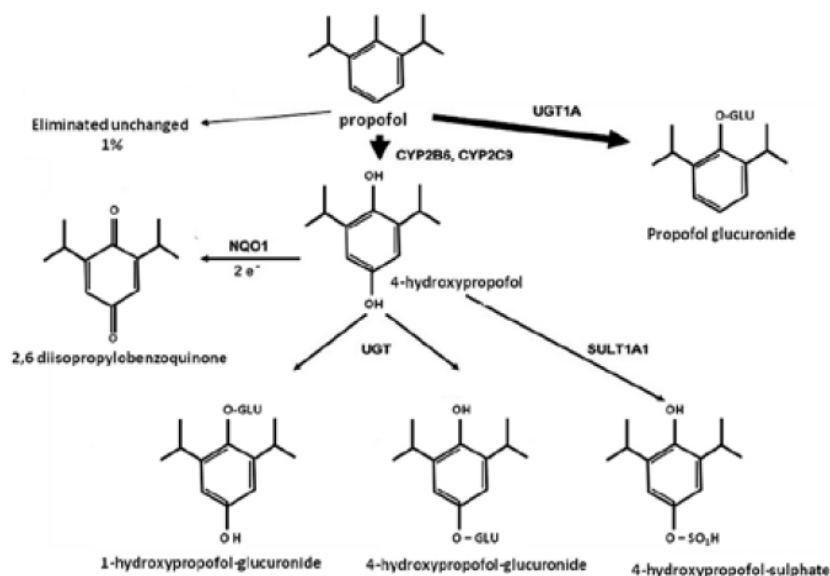
Постоје два главна начина на која се пропофол метаболише: директна глукуронидација праћена стварањем пропофол-глукуронида (*PG*) или хидроксилацијом и стварањем кинола (*Q*).<sup>12</sup> Кинол је додатно коњугован са глукуронском киселином или активним сулфатима како би се добио кинол-1-глукуронид (*1-QG*), кинол-4-глукуронид (*4-QG*) или кинол-4-сулфат (*4-QS*). Растворљиви *PG*, *1-QG*, *4-QG* и *4-QS* излучују се урином. *PG* се сматра главним метаболитом, иако има великих интериндивидуалних варијација (10–67%).

Од горе поменута два начина трансформације, први је важнији. Већина пропофола (око 70%) метаболише се у пропофол-глукуронид, за који је одговоран ензим *UDP* – глукуронозилтрансфераза, кодиран *UGT1A9* (*UDP* – породица глукуронозилтрансфераза 1, полипептид А9, *MIM* 606434). Алтернативни пут биотрансформације пропофола (приближно 29%) је хидроксилација која се јавља под дејством ензима кодираних генима *CYP2B6* (*MIM* 123930) и *CYP2C9* (*MIM* 601130), као и *SULT1A* (*MIM* 171150) и *NQO1* (*MIM* 125860).<sup>53</sup>

**Слика 1.** приказује биотрансформацију пропофола и гене одговорне за ове ензимске процесе. Експериментално је демонстриран однос између одговора на пропофол у општој анестезији и полиморфизама ових гена. Поред тога, у литератури постоје претпоставке за друге полиморфизме лоциране у промоторском региону одговарајућих гена, који могу играти важну улогу у активности ензима и биотрансформацији пропофола, на пример

118(*dT*)<sub>9</sub>>10, -275(*T*>*A*)/-2152(*C*>*T*) у гену *UGT1A9*. Под утицајем ензима *CYP2B6* и *CYP2C9* настаје 4-хидрокси пропофол, а крајњи производи укључују: 2,6-диизопропил-1,4-бензокинон са *NQO1* (*NAD(P)* кинон оксидо-редуктаза1, 1- и 4- хидроксипро 1 -О-β-Д-глукуронид уз учешће *UGT*, као и 4-хидроксипропофол сулфат као резултат дејства ензима *SULT1A* (сулфотрансфераза 1А)).<sup>12</sup>

Иако се чини да су глукуронидни и сулфатни коњугати пропофола фармакодинамички неактивни, неки од њих показују мало фармакодинамичке активности. Дакле, 4-хидроксипропофол поседује приближно једну трећину хипнотичке активности пропофола.<sup>53</sup>



Слика 1. Шема метаболизма пропофола

Важни гени повезани са метаболизмом пропофола су: *GABRG2*, *UGT1A9*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *GSTP1*, *SULT1A1* и *NQO1*.

Важни ензими одговорни за биотрансформацију пропофола и његових метаболита су уридин-дифосфат (*UDP*) глукуронизилтрансфераза 1А9 (*UGT1A9*) и цитохром Р450 2Б6 (*CYP2B6*). Гени *UGT1A9* и *CYP2B6* су високо полиморфни, што значи да њихови производи (ензими метаболизма пропофола) постоје у многим варијантама у популацији. Полиморфизам може проузроковати ефикасне генске производе, у овом случају више или мање ефикасне ензиме, што заузврат може утицати на ефикасност метаболизма. Верује се

да полиморфизам у ензимима који метаболишу лекове обично може бити значајан узрок прекомерног или недовољног присуства лека код пацијената, што заузврат доводи до повећаног броја нежељених ефеката или недовољног дејства лека. Гени *UGT1A9* и *CYP2B6* поседују велики број *SNP*-а, што узрокује бројне интериндивидуалне разлике у одговору пропофола код различитих пацијената. До сада је пронађено 38 алела (варијанти) гена *CYP2B6*.<sup>54</sup>

### 1.7 *CYP2B6* ген

Ген *CYP2B6* кодира већи број суперфамилија ензима цитохрома *P* 450 (*CYP2A*, *CYP2B* и *CYP2F*). Ови ензими припадају монооксигеназама, катализују реакције у синтези холестерола, стероида и других липида, као и реакције биотрансформације многих лекова, укључујући и пропофол. Пропофол се често користи у комбинацији са другим лековима, као што су опиоиди и други анестетици, и показано је да инхибира њихов метаболизам. Ензими које кодира овај ген одговорни су за детоксикацију и биотрансформацију лекова, њихову интеракцију и/или инхибицију. Будући да постоји честа интериндивидуална варијација за експресију *CYP2B6* гена, он важи за високо полиморфан *P450* ген са бројним сложеним хаплотиповима и различитим етничким и расним варијантама. Висока варијабилност овог гена је последица утицаја генетских фактора, укључујући полиморфизам гена *CYP2B6* и негенетских фактора. Варијанте алела овог гена обично кодирају ензим чија је активност смањена или потпуно изостаје.<sup>55</sup> Неке претходне студије сугерисале су да је његова експресија присутна само у делу људске јетре, али новије студије су показале да је *CYP2B6* ген присутан у свим ћелијама јетре код одраслих пацијената.<sup>54</sup>

### 1.8 *GABRE* ген

Подјединица рецептора гама-амино-бутерне киселине (епсилон) је протеин који је код људи кодиран *GABRE* геном. Производ овог гена припада породици лиганада јонских канала. Он кодира рецептор за гама-амино-бутерну киселину (*GABA*), који структурно представља мултисубјединични хлоридни канал који посредује у најбржем инхибиторном синаптичком преносу у централном нервном систему. Налази се на Xq28 месту врха X хромозома у скупу гена који кодирају алфа 3, бета 4 и тетра подјединице истог рецептора.<sup>56</sup> *GABA* рецептори

су највећи инхибиторни неуротрансмитер у кичменој мождини. *GABA<sub>A</sub>* рецептори су заједно са *GABA<sub>B</sub>* рецепторима одговорни за посредовање инхибиторних ефеката *GABA*. Они су пентамерни протеини, који се састоје од пет целина које припадају различитим породицама.<sup>57</sup> Дејство *GABA* може се интензивирати на различите начине: активацијом *GABA<sub>A</sub>* рецептора и појачавањем дејства *GABA* на хлоридне канале; инхибицијом ензима *GABA* трансминазе који је одговоран за инактивацију *GABA*; инхибицијом уноса *GABA*.<sup>12,58</sup> Глутамат је неесенцијална аминокиселина која не прелази крвно-моздану баријеру и због тога се „превози“ одређеним везикуларним транспортером. Ова аминокиселина се лако синтетише кроз различите биохемијске путеве помоћу различитих прекурсора, као што су кетоглутарат, глутамин, орнитин и пролин. *GABA* трансминазе такође доприносе њеној синтези. Свој ефекат постиже везивањем за три специфична подтипа јонотропних рецептора у постсинаптичкој мембрани – рецептор  $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазол-епропионске киселине (AMPA рецепторе) и *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*) рецепторе.<sup>59</sup> Као резултат везивања глутамата за ове рецепторе долази до повећања проводљивости катјона (олакшан проток натријума и калцијума унутар ћелије и калијума изван ћелије), што даље резултира деполаризацијом или побуђивањем неурона.<sup>60,61</sup>

Анестетици попут пропофола испољавају своје анестетичке ефекте модулацијом инхибиторне неуротрансмисије кроз *GABA<sub>A</sub>* рецепторе у различитим регионима централног нервног система.

Депресија централног нервног система пропофолом вероватно је посредована рецепторима аминокиселине (*GABA*) и глутаминергичких *N*-метил-*D*-аспартата (*NMDA*) агониста и антагониста. Конкретно, као *GABA* – ергијски анестетик, пропофол модулира дејство *GABA* на рецепторе или преко инхибиторних постсинаптичких рецепторских ефеката или појачавањем ослобађања *GABA* путем пресинаптичких механизма.<sup>62</sup>

Значајна количина хипнотичког ефекта пропофола посредује се везивањем  $\beta$ -рецептора за *GABA<sub>A</sub>* рецепторе. Преко *GABA* рецептора у хипокампусу и префронталном кортексу пропофол инхибира ослобађање ацетил-холина. Чини се да је ово дејство важно за седативне ефекте пропофола. Пропофол такође инхибира *NMDA* рецепторе који могу допринети његовим централним ефектима.<sup>63,64,65</sup>

Разне студије су испитивале утицај *GABRE* на време индукције при увођењу у анестезију пропофолом, али нису показале статистички значајну корелацију између четири

полиморфне варијације овог гена и посматраног времена индукције у анестезију, иако се његов утицај на анестезију пропофолом не искључује.<sup>12,66</sup>

### **1.9 ABCB1 ген**

*ABC* гени кодирају трансмембранске протеине који транспортују супstrate кроз ћелијске мембране и играју веома важну улогу у одржавању крвно-мождане баријере, штитећи тако мозак од накупљања токсичних компонената. Ген садржи 29 егзона и до сада је идентификовано 1279 појединачних нуклеотидних полиморфизама.<sup>67</sup>

*ABCB1* (*P*-гликопротеин, *MDR1*) је један од 49 чланова породице транспортера који вежу *АТФ*. Ови протеини су мултивалентни интегрални мембрански протеини који користе енергију добијену хидролизом *АТФ* активног транспорта кроз ћелијске мембране.

*ABC-T* (транспортери) се експримирају у разним ткивима и играју важну улогу у фармакокинетици лекова. Најистраженији *ABC-T* протеин је *P*-гликопротеин. Присутан је у цревном епителу, хепатоцитима, бубрежном епителу и цереброваскуларној баријери сисара.

*P*-гликопротеин је преносник са изузетно широком специфичношћу у односу на супстрат, па је стога низ различитих једињења идентификовано као *P*-гликопротеински супстрат, при чему има већи афинитет ка једињењима катјонске и амфибилне природе.<sup>68</sup> Овај гликопротеин од 170 *kDa* има двоструку функцију: с једне стране, ограничава дифузију различитих липофилних лекова, а са друге стране, појачава елиминацију других лекова.<sup>69</sup>

## 2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ

Мотив за наше истраживање је изражена интериндивидуална варијабилност у одговору на пропофол и трагање за могућим разлозима ове појаве. Разлике у дозирању, као и у реакцијама и ефектима анестезије пропофолом заснивају се на разликама гена одговорних за метаболизам, транспорт и рецептор за који се везује. Потреба за индивидуалним дозирањем је резултат различите генетске информације сваког пацијента појединачно у постизању оптималних ефеката са минимумом нежељених појава.

Ова студија први пут у нашем региону одређује учесталост полиморфизама гена *CYP2B6*, *GARBA1* и *ABCB1* у групи испитаника који су оперисани у тоталној интравенској анестезији пропофолом. Такође, први пут је утврђена учесталост полиморфизама гена *CYP2B6*, *GARBA1* и *ABCB1* код жена различите етничке припадности (македонске и албанске).

## 3. ЦИЉЕВИ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Циљеви научног истраживања били су утврђивање постојања утицаја полиморфизама *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* гена на фармакодинамику пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија, односно:

- a) утврђивање да ли и у којој мери генски профил има утицаја на дозирање пропофола код пацијенткиња код којих се врши абдоминална хистеректомија,
- b) утврђивање утицаја појединачног нуклеотидног полиморфизма (*SNP*) за *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* на варијације забележене у клиничком одговору на пропофол,
- c) анализирање и упоређивање пацијенткиња у односу на дозе примењеног пропофола,
- d) добијање информација које би користиле у будућем прилагођавању анестезије са индивидуалном ДНК пацијената.

Укупна доза примењеног пропофола, доза порпофола по килограму телесне тежине, укупна доза одржавања, доза одржавања по килограму телесне тежине, време од почетка давања пропофола до увода у анестезију, време од прекида примене пропофола до буђења пацијенткиње, као и виталне функције корелиране су са генским полиморфизмима *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1*. Дозе примењеног пропофола одређиване су на основу праћења хемодинамских параметара и вредности ентропије.

#### **4. ДИЗАЈН СТУДИЈЕ И КЛИНИЧКИ МАТЕРИЈАЛ**

Ово истраживање по свом дизајну је кохортна, проспективна и лонгитудинална студија. Изведена је на Клиници за гинекологију и акушерство Универзитета „Ћирило и Методије“ и у Центру за биомолекуларне анализе Фармацеутског факултета Универзитета „Ћирило и Методије“ у Скопљу, Република Македонија, у периоду од октобра 2016. до новембра 2017. године.

Студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом из 2013. године и етичким принципима Добре клиничке и Добре лабораторијске праксе. Ово истраживање је одобрено од стране Етичке комисије за истраживања на људским испитаницима на Универзитету „Ћирило и Методије“ – Медицински факултет у Скопљу бр. 03-242/1, Етичке комисије Медицинског факултета у Нишу бр. 12-3182-2/7 и од Стручног колегијума на Универзитету „Ћирило и Методије“ – Фармацеутски факултет Скопље бр. 03-51/1.



## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

У ову студију било је укључено деведесет (90) пацијенткиња планираних за абдоминалну хистеректомију. Све пацијенткиње потписале су информативни пристанак за учешће у студији (писана форма изјаве о пристанку пацијента за учешће у студији).

Критеријуми за укључивање били су: старост (29–74 године); телесна тежина унутар 20% изнад и испод идеалне; АСА 1-2-3. Пацијенткиње су имале од 29 до 74 године, са просечним узрастом од  $51,5 \pm 8,8$  година. Телесна тежина пацијенткиња варирала је од 48 до 131 кг, у просеку  $77,7 \pm 16,6$  кг. У етничкој структури било је 66 Македонки (73,3%), 23 Албанке (25,6%), једна Туркиња (1,1%). Према АСА (*American Society of Anesthesiology*) класификацији, АСА 1 статус био је код 9 (10%), АСА 2 статус код 70 (77,8%) и АСА 3 статус код 11 (12,2%) пацијенткиња. Са коморбидитетима у анамнези било је 17,8% (16) пацијенткиња (постојање хипертензије утврђено је код шест пацијенткиња, три су биле гојазне и боловале од дијабетеса, две су биле гојазне, две су боловале од дијабетеса и хипертензије, једна је имала удружен дијабетес и тромбофлебитис, једна цирозу јетре и последња пацијенткиња са коморбидитетом била је гојазна и имала хипертензију). Критеријуми за искључивање из студије били су: алергија на пропофол, соју или кикирики, зависност од алкохола и дрога, хроничне болести као што су психијатријске, болести јетре или бубрега.

Пропофол се примењивао према стандардном протоколу на основу статуса и индивидуалних карактеристика испитиване групе, као и емпиријских медицинских података добијених из упутстава за употребу (0,1–0,15 мг/кг/мин. и.в. током 3–5 минута). Ради се о неинтервенцијској студији која је обухватала примену пропофола према стандардном протоколу дозирања и праћење клиничког одговора код пацијената током опште анестезије за наведену индикацију. Пацијенткиње нису биле подељене у групе и ни по чему се није одступило од уобичајеног плана вођења анестезије. Сви подаци уписивани су у картон анестезије као саставни део обавезне медицинске документације и накнадно анализирани.

Након одговарајуће преоперативне припреме, пре започињања анестезије, пласирана је периферна интравенска линија. За праћење виталних функција користио се неинвазивни мониторинг (ТА, ЕКГ, пулс, СатО<sub>2</sub> и капнографија), а за праћење дубине анестезије ентропија. Општа ендотрахеална анестезија изведена је на следећи начин: увод, мидазолам

0,1 мг/кг, фентанил 2 мцг/кг, пропофол 1% дат брзином од 400 мл/сат до постизања вредности *SE* ентропије од 40 до 60 уз праћење губитка рефлекса трепавица (доза од 1,5 до 2,5 мг/кг), рокуронијум-бромид (0,4–0,6 мг/кг), одржавање (пропофол 50–150 мцг/кг/мин, понављани болуси рокуронијум-бромида од 0,3 мг/кг, фентанила 2 мцг/кг, вентилација плућа кисеоником и азот-оксидулом у односу 50:50%). На крају интервенције, реверзија неуромишићног блока постигнута је са 2,5 мг неостигмина и 1 мг атропина, после чега је пацијенткиња екстубирана и пребачена у собу за буђење.

Током одржавања анестезије пропофол се дозирао на основу праћења хемодинамских параметара: срчане фреквенце, систолног крвног притиска, дијастолног крвног притиска и средњег артеријског притиска, који су се мерили на сваких 5 минута, као и континуираног праћења ентропије са циљем одржања вредности између 40 и 60.

Мониторинг ентропије омогућава смањење инциденције свести током опште анестезије. Надгледа је анестезиолог и саставни је део модерног надзора анестезије. Ентропија квантификује ефекте анестетика на нивоу централног нервног система, посебно хипнотичке компоненте анестезије, и омогућава титрирање дозе анестетика према индивидуалним потребама сваког пацијента. Модул ентропије је саставни део апарата за анестезију *Datex-Ohmeda* (касније *GE Health care*). Сензор за ентропију састоји се од три електроде и постављан је на средину чела пацијенткиње, 4 цм изнад носа.

Параметри ентропије су: (*Response Entropy - RE*) са вредностима у опсегу од 0 до 100 и стање ентропије (*State Entropy - SE*) са вредностима у опсегу од 0 до 91. *RE* реагује брже, започињући активацијом мишића лица, док је *SE* стабилан параметар који надгледа хипнотички ефекат употребљеног анестетика. Вредности *SE* су увек идентичне или нешто ниже од *RE*. Када имамо идеалну, средње дубоку анестезију, вредности ентропије треба да буду у опсегу 40–60.

Студија је такође анализирао нежељене ефекте опиоида: мучнину, повраћање и степен седације. Нежељени ефекти праћени су 24 сата након операције. Присуство мучнине проценили смо оценом мучнине: (0 – нема мучнине, 1 – блага мучнина, 2 – умерени степен мучнине, 3 – јака мучнина). Седација је процењена према *Ramsey sedation score* (0 – будна, 1 – анксиозна, 2 – кооперативна, оријентисана, 3 – реагује на команде, 4 – реагује на тактилне стимулусе, 5 – слабо и споро реагује на вербални и тактилни стимулус, 6 – не реагује на јаке и болне стимулусе).

## 5.1 Генетска анализа

Пред почетак анестезије узоркована је крв из које је анализирана ДНК – 4 мл крви са ЕДТА као антикоагулансом.

Геномска ДНК екстрахована је од укупно 90 пацијенткиња које су биле подвргнуте абдоминалној хистеректомији током тоталне интравенске анестезије пропофолом на Клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу.

Генотипизација је извршена у лабораторији Центра за биомолекуларне фармацеутске анализе Фармацеутског факултета Универзитета у Скопљу.

Као извор ДНК (дезоксирибонуклеинска киселина) коришћена је пуна крв болесника која је претходно узоркована са ЕДТА као антикоагулансом и чувана на  $-20^{\circ}\text{C}$  до тренутка изолације ДНК. Изолација ДНК из леукоцита периферне крви изведена је коришћењем кита за целу крв геномске ДНК, *Whole Blood Kit and Genomic DNA FFPE One-Step Kit (RBC Bioscience, Taiwan)* према упутствима произвођача. За изолацију ДНК коришћен је аутоматски екстрактор *Mag CoreHF16 Plus (RBC Bioscience, Taiwan)*.

Генотипизација узорка ДНК за утврђивање полиморфизама (*CYP2B6-516G>A*; *GABRA11 – 1059+15G>A* и *ABCB1 3435T>C*) изведена је помоћу кита *TaqMan Allelic Discrimination assay (Applied Biosystems, Foster City, CA USA)*. За генотипизацију коришћени су генотипски тестови за *CYP2B6 (rs 3745274 assay ID C\_\_787765\_60)*, за *GABRA1 (rs 2279020 assay ID C\_\_15966883\_10)* и за *ABCB1 (rs 1045642 assay ID C\_\_7586657\_\_20)*. Амплификација ДНК изведена је применом реакције ланчаног умножавања ДНК праћеном анализом полиморфизма дужине рестрикционих фрагмената – *Real-time PCR system Mx3005P (Strata Gene, La Jolla, CA, USA)* у укупној запремини од  $20\mu\text{L}$  и  $2\times\text{Master Mix } 6,25\mu\text{L}$  (*Taq Man Universal PCR Master Mix, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*) и  $0,625\mu\text{L } 20\times\text{ SNP Mix}$  (*Taq Man Genotyping Assays, Applied Biosystems USA*).

Да би се утврдио алелни састав узорка ДНК, коришћене су флуоресцентно пресвучене сонде – линеарни олигонуклеотиди (*Taq Man* сонде), везани за две спектрално различите боје (*FAM* и *JOE*), дизајниране да омогуће њихову хибридизацију са одређеним SNP-алелима. *Real time PCR* метода ланчаног умножавања ДНК, праћена анализом полиморфизма дужине рестрикционих фрагмената, састоји се од молекула *Taq Man* пробе, који се састоји од

нуклеотида, чија је секвенца комплементарна специфичним алелима у жељеном амплификационом региону. На 5` крају секвенце је везан флуорофор, а на 3` крају се налази тзв “квенчер”. У условима када нема хибридизације “квенчер”, онемогућава флуоресценцију флуорофора, због његове близине. Полимеразе својом 5' полимеразном активношћу разлажу *Taq Man* пробу, пуштајући флуорофор у раствор и омогућавајући његову флуоресценцију.

Присуство или одсуство карактеристичних алела дефинисано је основним вредностима *Ct* карактеристичним за узорке специфичне за алеле. Специфичност и осетљивост, као и аутоматизовани целокупани процес и избегавање пост-*PCR* манипулација добијеним фрагментима за откривање алела, спречава додатну контаминацију, штеди време и чини ову методу супериорнијом од традиционалне *PCR* методе.

Реакција *PCR* одвијала се на следећим температурама:

- 2 минута на 50° C;

-10 минута на 95 ° C;

-15 секунди на 92° C;

-1 минут на 60° C.

Последња два корака одвијају се у последњих 50 циклуса. Паралелно са анализом, обрађивани су узорци без ДНК -слепе пробе.

Анализе генетских варијација умножених *PCR* производа на апарату *Stratagene PCR* у реалном времену направљене су помоћу *Mx Pro 30005 Softwera*, који је омогућио детекцију различитих генотипова анализираних гена на основу детекције флуоресцентног сигнала (*Ct*) *Taq Man* пробе хибридизоване са карактеристичним алелима.

## **6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА**

Статистичка обрада података извршена је у софтверском статистичком програму *SPSS 21* за *Windows*. Тестови *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk's* коришћени су за испитивање нормалности дистрибуције података. Дескриптивна обрада података обухватала је

апсолутне и процентуалне вредности учесталости. Континуиране променљиве представљене су средњом вредношћу са стандардном девијацијом. Хи квадрат тест, Фишеров тест тачне вероватноће, Студентов Т тест, *ANOVA (post-hoc Bonferroni* тест) коришћени су за поређење три генотипа у односу на анализиране варијабле. Корелација између потрошње пропофола у односу на старост пацијенткиња и трајање операције анализирана је на основу Пирсоновог коефицијента корелације. За статистичку значајност узимана је вредност  $p < 0,05$ .

## 7. РЕЗУЛТАТИ

Студија је обухватила 90 пацијенткиња Клинике за гинекологију и акушерство у Скопљу, које су биле подвргнуте абдоминалној хистеректомији.

### 7.1 Опис испитиване групе

Пацијенткиње су биле старости од 29 до 74 године, са просеком од  $51,5 \pm 8,8$  година. Телесна тежина пацијенткиња варирала је од 48 до 131 кг, у просеку  $77,7 \pm 16,6$  кг. Највећу етничку групу испитаница чиниле су Македонке, са заступљеношћу од 73,3% (66). Већина пацијенткиња је према АСА класификацији имала оцену 2 – 77,8% (77). Са историјом коморбидитета било је 17,8% (16) пацијенткиња (постојање хипертензије утврђено је код шест пацијенткиња, три су биле гојазне и боловале од дијабетеса, две су биле гојазне, две су боловале од дијабетеса и хипертензије, једна је имала удружен дијабетес и тромбофлебитис, једна цирозу јетре и последња пацијенткиња са коморбидитетом била је гојазна и имала хипертензију) (Табела 1).

Табела 1. Карактеристике пацијенткиња

Демографске карактеристике	
Старост ( <i>mean</i> $\pm$ <i>SD</i> ) / године	51,5 $\pm$ 8,8
Тежина ( <i>mean</i> $\pm$ <i>SD</i> ) / kg	77,6 $\pm$ 16,6
Националност ( <i>n</i> / %)	
македонска	66 (73,3)
албанска	23 (25,6)
турска	1 (1,1)
АСА ( <i>n</i> / %)	
1	9 (10)
2	70 (77,8)
3	11 (12,2)
Пацијенткиње са коморбидитетима ( <i>n</i> / %)	
	16 (17,8)

АСА – (ASA) American Society of Anaesthesiologist

## 7.2 Генотипска дистрибуција

### 7.2.1. Дистрибуција гена *CYP2B6*

Табела 2. и Графикон 1. показују дистрибуцију три генотипа гена *CYP2B6*. Статистичка анализа обухватила је пацијенте подељене у три групе према алелној учесталости: *GG* – хомозиготи са два нормална алела, *GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутантним алелом и *TT* – хомозиготи са два мутирана алела.

*GG* генотип, који се састојао од два нормална алела, био је присутан код 58,9% (53) пацијенткиња, *GT* генотип, који се састојао од једног нормалног и једног патолошког алела, имао је учесталост од 35,6% (32), а *TT* генотип, хомозиготни са два мутирана алела, имао је најмању учесталост од 5,6% (5) пацијенткиња.

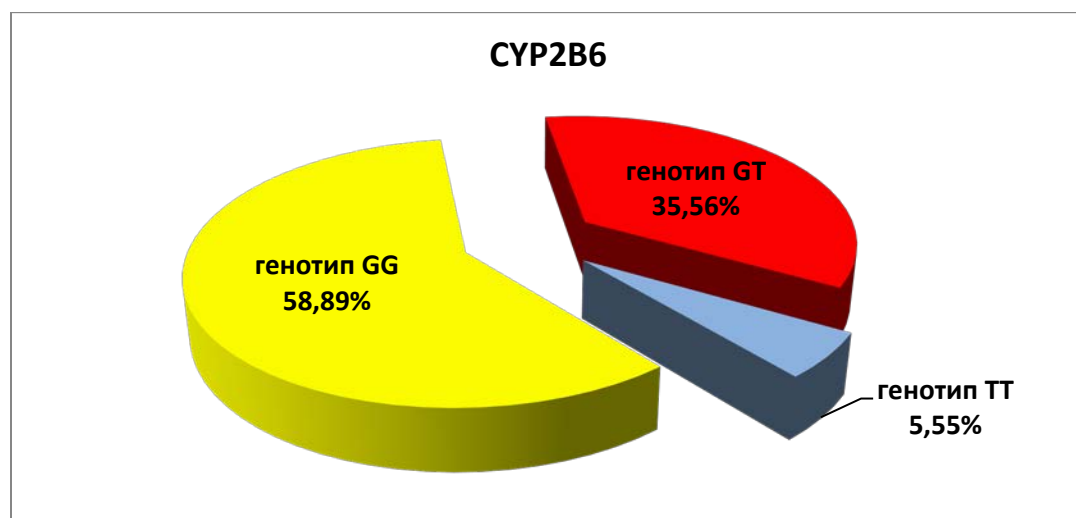
Табела 2. Расподела генотипова *CYP2B6* код пацијенткиња

<i>CYP2B6</i>	<i>N (%)</i>
генотип <i>GG</i>	53 (58,89)
генотип <i>GT</i>	32 (35,56)
генотип <i>TT</i>	5 (5,55)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела,

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом и

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела.



Графикон 1. Графички приказ генотипова *CYP2B6*

## 7.2.2. Дистрибуција гена *GABRA1*

Табела 3. и Графикон 2. показују расподелу три генотипа гена *GABRA1* у структури гена *GABRA1*, и то три генотипа *AA* (хомозиготи са два нормална алела), *AG* (хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом) и *GG* (са два мутирана алела) откривена код 20% (18), 42,2% (38) и 37,8% (34) пацијената.

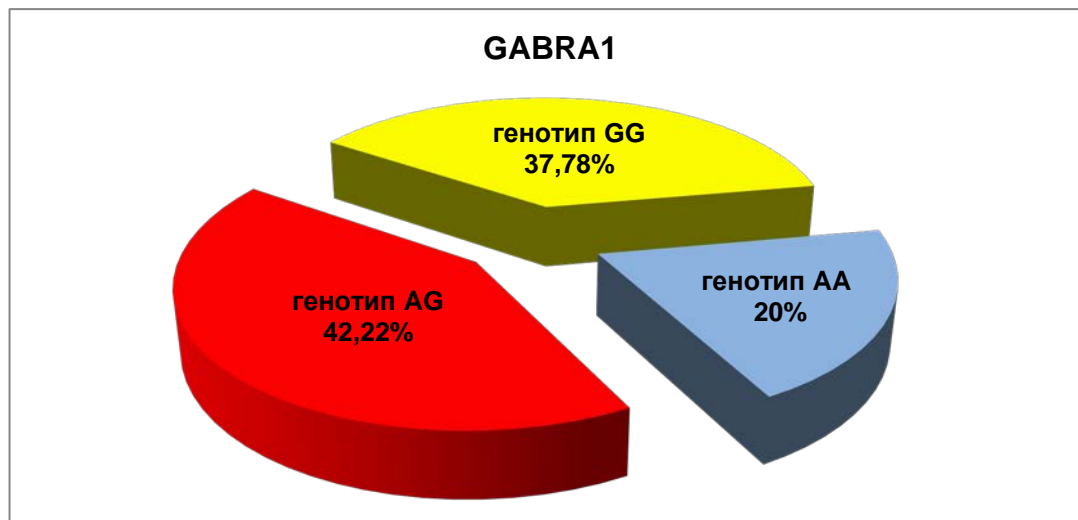
Табела 3. Дистрибуција гена *GABRA1*

<i>GABRA1</i>	<i>N</i> (%)
генотип <i>AA</i>	18 (20)
генотип <i>AG</i>	38 (42,22)
генотип <i>GG</i>	34 (37,78)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела



Графикон 2. Графички приказ заступљености пацијенткиња у три генотипске групе у гену *GABRA1*

..



### 7.2.3. Дистрибуција *ABCB1* гена

Према резултатима приказаним у Табели 4. и на Графикону 3, у дистрибуцији три генотипа гена *ABCB1*, најчешћи генотип био је *CT* – 50% (45 пацијената), док су сличну преваленцију имали генотипови *TT* и *CC* – 25,6 % (23) и 24,4% (22) пацијената. Према овом гену, пацијенти су подељени у три групе: *CC* – хомозиготи са два нормална алела, *CT* – хетерозиготи са једним мутираним алелом и *TT* – хомозиготи са два мутирана алела.

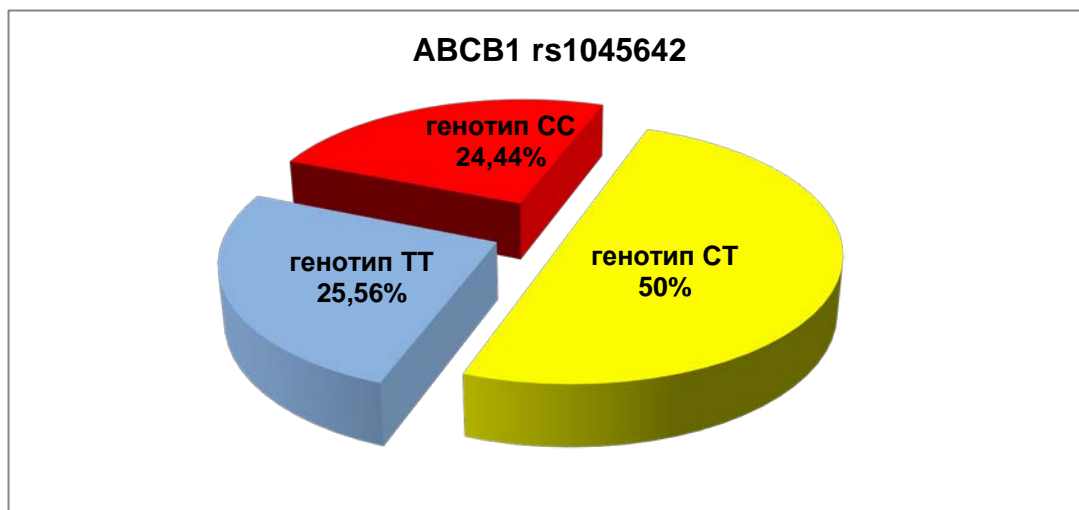
Табела 4. Дистрибуција гена *ABCB1* гена

<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>N</i> (%)
генотип <i>CC</i>	22 (24,44)
генотип <i>CT</i>	45 (50,00)
генотип <i>TT</i>	23 (25,56)

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

*CC* – хомозиготи са два нормална алела,

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом



Графикон 3. Графички приказ заступљености три генотипски групе у склопу *ABCB1* гена

### 7.3 Корелација генетског полиморфизма *CYP2B6* са демографским и клиничким карактеристикама пацијенткиња

Резултати статистичке анализе показали су да старост пацијенткиња са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6* није била статистички значајно различита ( $p = 0,37$ ) (Табела 5). Просечна старост пацијенткиња са једним нормалним и једним мутираним *GT* алелом био је  $49,9 \pm 8,5$  година, код пацијената са два нормална *GG* алела  $52,4 \pm 7,9$  године, док је код пацијената хомозиготних са два мутирана алела *TT* просечна старост била  $54,2 \pm 17,4$  године.

Није утврђена значајна разлика између група испитаница са три генотипа гена *CYP2B6* у погледу средње тежине и средњег индекса телесне масе ( $p = 0,054$ ,  $p = 0,07$ ). Пацијенткиње са два патолошка алела *TT*, са средњом телесном тежином од  $92,6 \pm 32,6$ , незнатно су теже од пацијенткиња са два нормална *GG* алела ( $75,0 \pm 13,4$ ), као и од пацијенткиња са једним нормалним и једним мутираним *GT* алелом ( $79,8 \pm 17,1$ ). Ове пацијенткиње су такође имале незнатно виши средњи *BMI* од пацијенткиња са *GT* и *GG*  $36,2 \pm 12,8$ ,  $30,4 \pm 6,0$ , односно  $29,5 \pm 5,6$ . (Табела 5).

Експресија три генотипа унутар гена *CYP2B6* није значајно зависила од старости, телесне тежине и *BMI* пацијенткиња (Графикони 4, 5, 6, 7).

Табела 5. Демографске карактеристике пацијенткиња са генотиповима *CYP2B6* – старост, телесна тежина и *BMI*

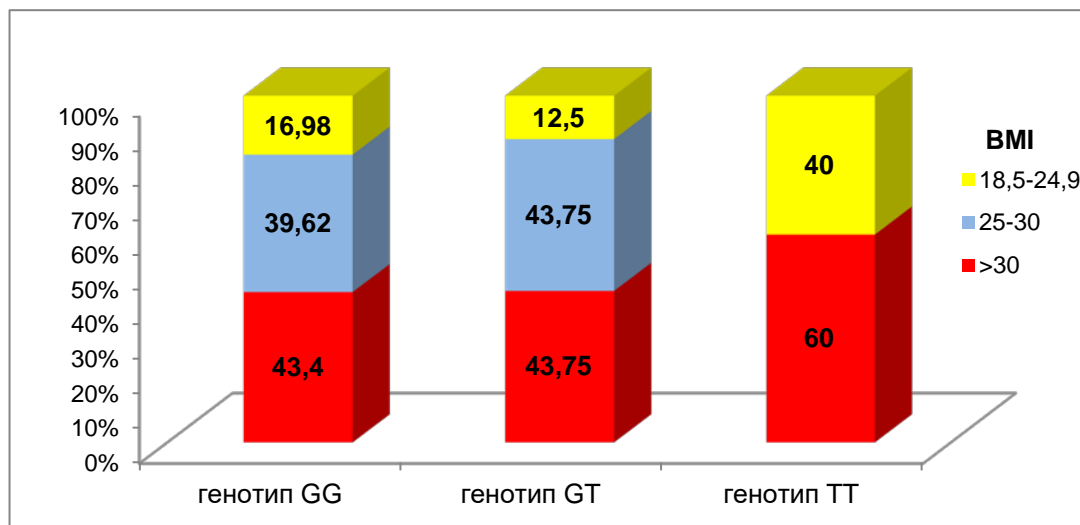
варијабла	<i>CYP2B6</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
<b>Узраст</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	$52,4 \pm 7,9$	$49,9 \pm 8,5$	$54,2 \pm 17,4$	$P = 0,37$ ns
<b>Тежина</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	$75,0 \pm 13,4$	$79,8 \pm 17,1$	$92,6 \pm 32,6$	$P = 0,054$ ns
<b><i>BMI</i></b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	$29,5 \pm 5,6$	$30,4 \pm 6,0$	$36,2 \pm 12,8$	$P = 0,07$ ns

*P* (Analysis of Variance)

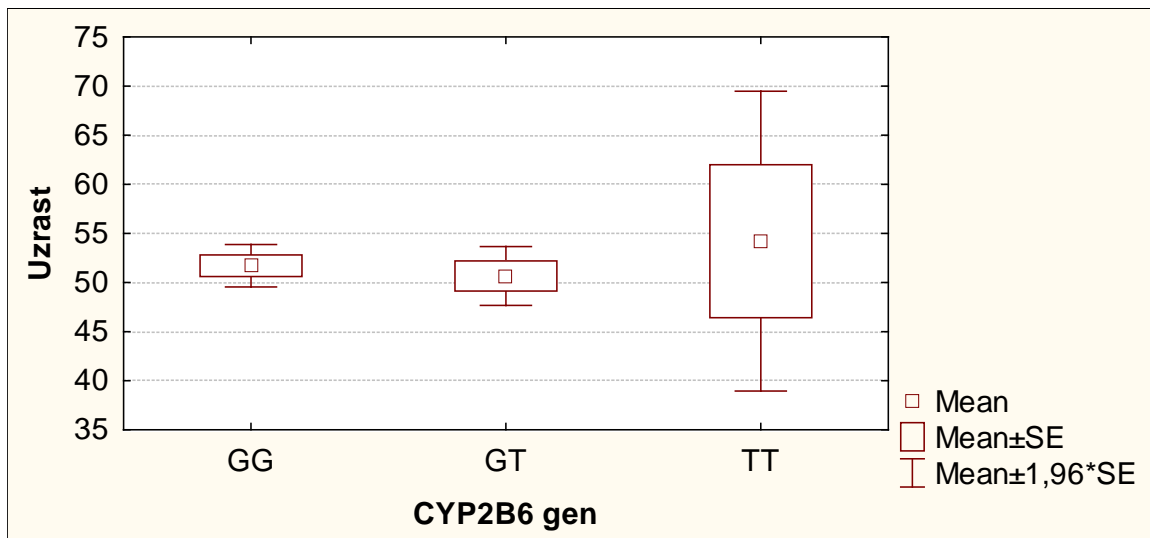
*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

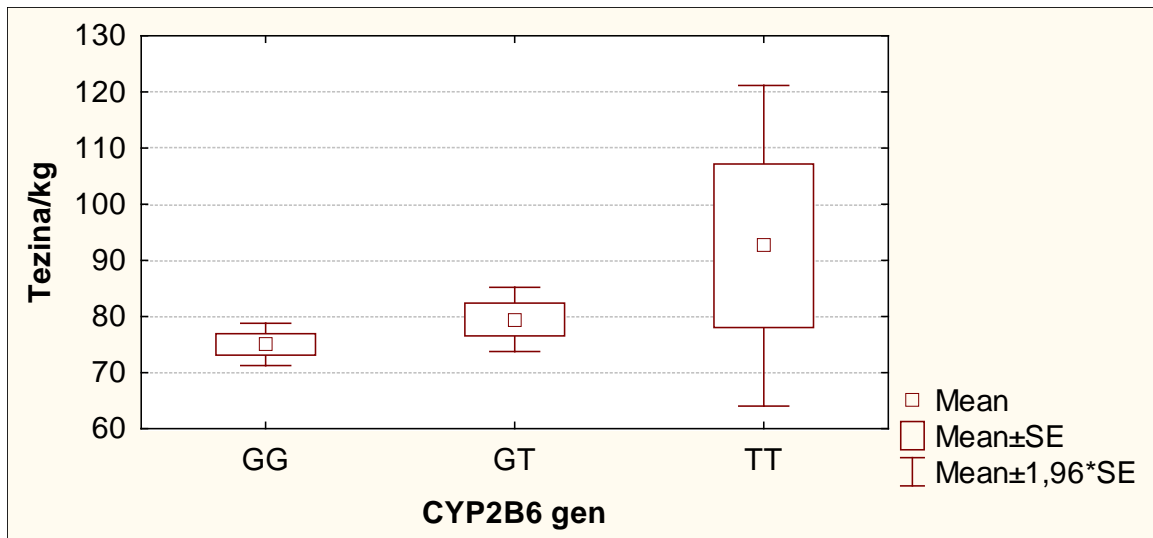
TT – хомозиготи са два мутирана алела



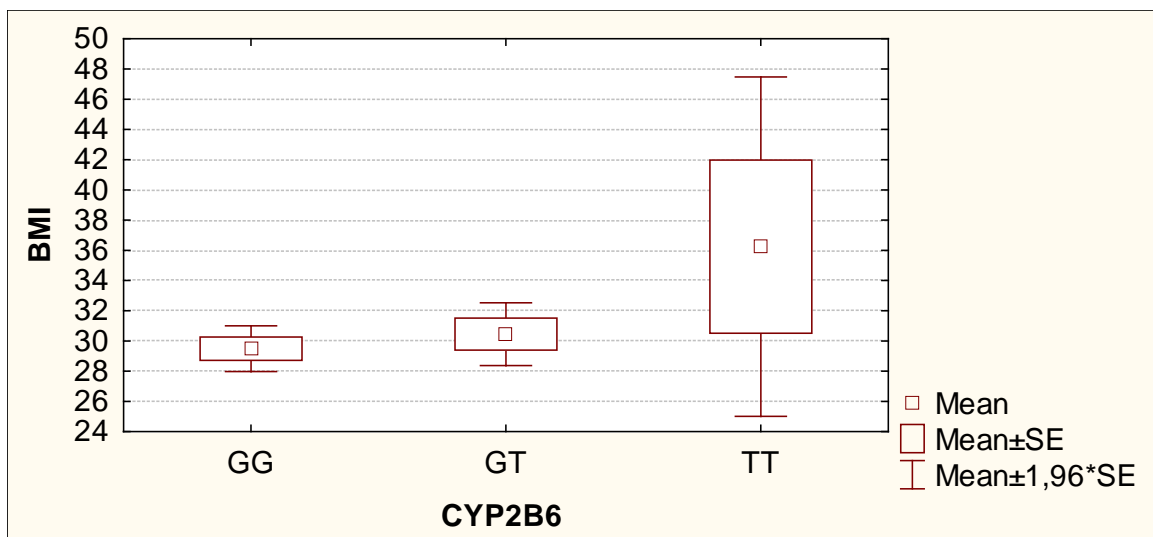
Графикон 4. Графички приказ корелације генотипа са *BMI*



Графикон 5. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима узраста



Графикон 6. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима телесне тежине



Графикон 7. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима BMI

Према резултатима у Табели 6, пацијенти хомозиготи са два нормална алела и хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом за ген *CYP2B6* били су чешће македонске националности – 73,6% (39) и 78,1% (25). У групи од пет пацијенткиња хомозиготних са два мутирана алела, две су били македонске и три албанске националности. Пацијенткиња која је била турске националности имала је нормалан генотип за овај ген.

Статистичка анализа није потврдила значајан утицај националности пацијенткиња на експресију три генотипа гена *CYP2B6* ( $p = 0,3$ ).

**Табела 6. Демографске карактеристике пацијенткиња са генотиповима *CYP2B6* – националност**

Националност <i>n</i> (%)	<i>CYP2B6</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
Македонке	39 (73,58)	25 (78,12)	2 (40)	$P = 0,3$ <i>ns</i>
Албанке	13 (24,53)	7 (21,88)	3 (60)	
Туркиње	1 (1,89)			

*p*(Fisher exact)

*GG* –н хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Није пронађена статистички значајна разлика између три групе генотипа за ген *CYP2B6* у односу на АСА класификацију ( $p = 0,93$ ).

У све три генотипске групе доминирале су пацијенткиње са АСА резултатом два – 75,5% (40 пацијената) у групи са нормалним *GG* генотипом, 81,25% (26 пацијената) у групи са патолошким генотипом *GT*, 80% (4/5 пацијената) у група са патолошким *TT* генотипом (Табела 7).

Табела 7. АСА оцена пацијената са генотиповима *CYP2B6*

АСА <i>n</i> (%)	<i>CYP2B6</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
1	6 (11,32)	3 (9,38)	0	<i>p</i> = 0,93 <i>ns</i>
2	40 (75,47)	26 (81,25)	4 (80)	
3	7 (13,21)	3 (9,38)	1 (20)	

*p* (Fisher exact)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

АСА – (*ASA*) *American Society of Anaesthesiologists*

Сва анализирана времена била су небитно различита између три групе генотипа за ген *CYP2B6*. Средње време индукције је било 60 секунди у три групе генотипа и без статистичке значајности ( $p = 0,6$ ). Време за ентропију износило је просечно 30 секунде у групама *GG* и *GT* генотипа, 20 секунде у групи *TT* генотипа и није било статистички значајне разлике између три групе ( $p = 0,3$ ). Средње време под анестезијом било је краће у групи са патолошким *TT* генотипом у поређењу са групом са нормалним *GG* генотипом, и у групи са патолошким генотипом *GT* (медијана = 75 наспрам 95 наспрам 107,5 мин), разлика у дужини времена под анестезијом између три групе генотипа биле су статистички значајне ( $p = 0,17$ ).

Поређење три генотипске групе у смислу времена буђења потврђено је као статистички безначајно ( $p = 0,059$ ); средње време буђења било је нешто дуже у групи хомозиготних *GG* генотипа у поређењу са *GG* и *TT* (медијана = 15 наспрам 10 на 10 минута);

Укупно време од почетка до краја анестезије имало је највећу средњу вредност од 117,5 минута у групи хетерозигота са патолошким генотипом *GT*, затим у групи хомозигота са нормалним *GG* генотипом (114 минута) и у групи хомозигота са патолошким *TT* генотипом (90 минута); постојала је разлика у дужини укупне анестезије између три групе генотипа за ген *CYP2B6* ( $p = 0,13$ ).

**Табела 8. Корелација генотипова *CYP2B6* са временом индукције, временом до постизања вредности ентропије 40–60, временом под анестезијом, временом буђења и укупним временом од почетка до краја анестезије**

варијабла	<i>CYP2B6</i>			<i>p</i> value
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
<b>Индукционо време (сек)</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	97,4 ± 139,9	74,2 ± 47,4	54 ± 13,4	<i>p</i> = 0,6 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	60 (60–120)	60 (35–95)	60 (60–60)	
<b>Време до постизања вредности ентропије од 40–60 (сек)</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	32,2 ± 19,8	30,12 ± 9,9	22,4 ± 9,8	<i>p</i> = 0,3 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	30 (20–40)	30 (24,5–35)	20 (15–30)	
<b>Време под анестезијом (мин)</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	101,45 ± 47,2	107,1 ± 46,3	71,4 ± 26	<i>p</i> = 0,17 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	95 (75–120)	107,5 (77,5–122,5)	75 (50–92)	
<b>Време буђења (мин)</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	15,2 ± 7,9	12,3 ± 5,4	11 ± 3,1	<i>p</i> = 0,06 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	15 (10–17)	10 (10–15)	10 (10–13)	
<b>Укупно време од почетка до краја анестезије (мин)</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	116,6 ± 46,7	119,4 ± 46,7	82,4 ± 27,8	<i>p</i> = 0,13 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	114 (88–135)	117,5 (90–130)	90 (60–105)	

*p* (*Kruskal-Wallis*)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Генетски полиморфизам *CYP2B6* није имао значајан утицај на појаву нежељених ефеката. (Табела 9). Три генотипске групе имале су безначајно различиту учесталост мучнине (*p* = 0,74), повраћања (*p* = 0,55) и седације (*p* = 0,69).

Мучнина је пријављена код 3,8% (2) пацијената са *GG* генотипом (један пацијент је имао благу мучнину, један пацијент је мучнину описао као умерену), а код 6,3% (2) пацијента са

*GT* генотипом (један пацијент је имао умерену мучнину, један пацијент је имао озбиљну мучнину). Пацијенти са *TT* генотипом нису имали мучнину (**Графикон 8**).

Повраћање је забележено код једног пацијента са *GT* генотипом (низак интензитет) и код 6,3% (2) пацијената са *GT* генотипом (један пацијент је имао благо повраћање, један пацијент повраћање умереног интензитета).

Пацијенткиње са *TT* генотипом нису имале повраћање као нежељени ефекат (**Графикон 8а**).

Седација је била присутна само код пацијенткиња са *GG* генотипом – 13,2% (7 пацијенткиња).

Према *Ramsey sedation score*, оцена 1 или анксиозност била је присутна код једне пацијенткиње, оценом 2 скороване су три пацијенткиње као кооперативне и оријентисане, једна пацијенткиња са *GG* генотипом за ген *CYP2B6* реаговала је на стимулус – оцена 4 (**Графикон 8б**).

Пацијент са штучањем био је носилац нормалног *GG* генотипа као део гена *CYP2B6*.



Табела 9. Нежељени ефекти код пацијенткиња у три генотипске групе гена *CYP2B6*

варијабла	<i>CYP2B6</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
<b>Мучнина – број <i>n</i> (%)</b>				
0	51 (96,22)	30 (93,74)	5 (100)	<i>p</i> = 0,74 <i>ns</i>
1	1 (1,89)	0	0	
2	1 (1,89)	1 (3,13)	0	
3	0	1(3,13)	0	
<b>Повраћање – <i>n</i> (%)</b>				
0	52 (98,11)	30 (93,75)	5 (100)	<i>p</i> = 0,55 <i>ns</i>
1	1 (1,89)	1 (3,13)	0	
2	0	1 (3,13)	0	
<b>Седација – <i>n</i> (%)</b>				
0	46 (86,79)	32 (100)	5 (100)	<i>p</i> = 0,69 <i>ns</i>
1	1 (1,89)	0	0	
2	3 (5,66)	0	0	
3	2 (3,77)	0	0	
4	1 (1,89)	0	0	

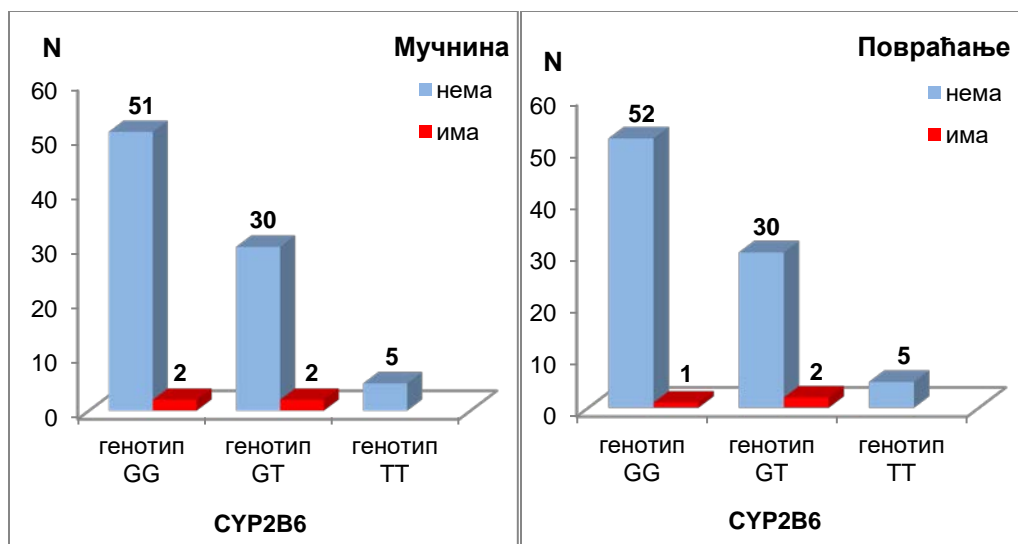
*p* (Fisher exact test)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

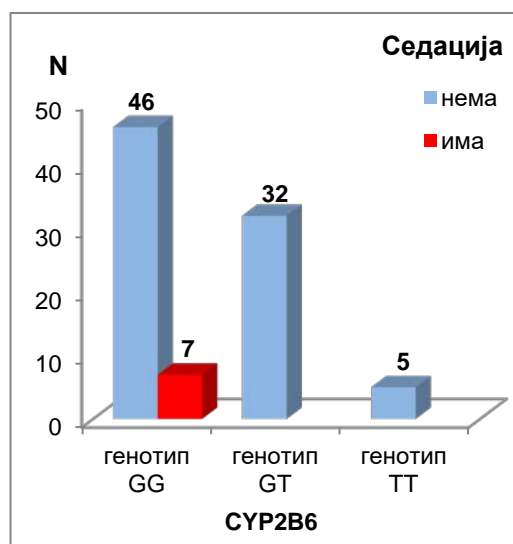
*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Присуство мучнине процењено је према *nausea score* (0 – нема мучнине, 1 – блага мучнина, 2 – умерени степен мучнине, 3 – јака мучнина). Појава повраћања процењена је као број случајних повраћања у року од 24 сата. Седација је оцењена према *Ramsey sedation score* (0 – будан, 1 – анксиозан, 2 – кооперативан, оријентисан, 3 – реагује на команде, 4 – реагује на стимулус, 5 – слабо и споро реагује на стимулус, 6 – не реагује на јак и болни подстицај).



Графикон 8. Присуство мучнине генотипови *CYP2B6*

Графикон 8а. Заступљеност повраћања *CYP2B6* генотипова



Графикон 8б. Распрострањеност седације у генотиповима *CYP2B6*

Инциденција коморбидних стања била је слична у три групе генотипа унутар гена *CYP2B6*, без статистички значајне разлике између група ( $p = 1,0$ ); 17% (9) пацијенткиња било је хомозиготних са *GG* генотипом, 18,75% (6) хетерозиготних са *GT* генотипом, а 20% (1/5) хомозиготних са *TT* генотипом (Табела 10).

**Табела 10. Инциденција коморбидних стања**

коморбидитет	<i>CYP2B6</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)	
да	9 (16,98)	6 (18,75)	1 (20)	<i>p</i> = 1,0
не	44 (83,02)	26 (81,25)	4 (80)	

*p* (Fisher exact test)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Резултати студије показали су да генетски полиморфизам гена *CYP2B6* није имао значајног утицаја на потрошњу пропофола. Почетна, додатна и укупна потрошена количина пропофола није се значајно разликовала између три генотипа *CYP2B6* (*p* = 0,31, *p* = 0,34, *p* = 0,24 консекутивно).

Средња почетна доза пропофола била је 150 мг у *GG* и *GT* групама и 120 мг у групи генотипа *TT*.

Средња доза суплемента била је 100 мг у све три генотипске групе. Укупна средња интраоперативна потрошња пропофола била је незнатно нижа у групи пацијенткиња са патолошким *TT* генотипом, односно оних са два мутирана алела, у поређењу са групама са два нормална алела и једним нормалним и једним мутираним алелом (медијана = 220 vs 300 vs 250)(Табела 11).

**Табела 11. Потрошња генотипова CYP2B6**

варијабла	CYP2B6			p value
	генотип GG (n = 53)	генотип GT (n = 32)	генотип TT (n = 5)	
<b>Пропофол за увод у анестезију / мг</b>				
mean ± SD	154,94 ± 39,8	148,12 ± 41,9	122 ± 55,4	p = 0,31
median (IQR)	150 (120–200)	150 (120–190)	120 (70–150)	
<b>Пропофол додатна доза за одржавање анестезије / мг</b>				
mean ± SD	134,15 ± 47,3	133,12 ± 51,6	108 ± 53,6	p = 0,34
median (IQR)	100 (100–200)	100 (100–200)	100 (70–100)	
<b>Пропофол укупна интраоперативна потрошња / мг</b>				
mean ± SD	289,1 ± 62,7	281,25 ± 78,8	230 ± 106,8	p = 0,24
median (IQR)	300 (250–330)	250 (225–350)	220 (140–250)	

p (Kruskal-Wallis)

GG – хомозиготи са два нормална алела

GT – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

TT – хомозиготи са два мутирана алела.

Почетна доза пропофола била је у значајној корелацији са узрастом пацијенткиња са GG и GT генотиповима унутар гена CYP2B6 ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,007$ ). Спирманов коефицијент  $r_o = -0,34$  и  $r_o = -0,47$  указује на то да су ове две корелације негативне, што сугерише да је почетна доза пропофола била нижа код старијих пацијената хомозигота са GG генотипом и хетерозигота. Са GT генотипом, и обратно, почетна доза била је већа код млађих пацијената. Додатна доза пропофола била је у безначајној корелацији са узрастом пацијенткиња са GG и GT генотиповима унутар гена CYP2B6 ( $p = 0,11$ ,  $p = 0,48$ ).

Укупна доза пропофола била је у негативној корелацији са годинама пацијенткиња хомозиготних за нормалан GG генотип за ген CYP2B6 ( $r_o = -0,37$ ). Интравенска потрошња пропофола била је нижа код старијих пацијенткиња који су носили два нормална алела за овај ген и обрнуто. За  $p = 0,007$ , ова корелација је потврђена као статистички значајна, односно значајна (Табела 12).

**Табела 12. Корелација између потрошње пропофола и старости пацијената са *CYP2B6* / генотиповима**

Корелација	<i>Spearman ro</i>	<i>p</i>
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	- 0,34	0,012 <i>sig</i>
генотип <i>GT</i>	- 0,467	0,007 <i>sig</i>
генотип <i>TT</i>		
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	- 0,221	0,11 <i>ns</i>
генотип <i>GT</i>	- 0,13	0,48 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>		
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	- 0,368	0,007 <i>sig</i>
генотип <i>GT</i>	- 0,338	0,058 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>		

*GG* – хомозиготи са два нормална алела,

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом и

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела.

Примењене дозе пропофола нису у значајној корелацији са *BMI* пацијената са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6* (Табела 13).

**Табела 13.** Корелација између потрошње пропофола и *BMI* пацијенткиња са *CYP2B6* генотиповима

Корелација	<i>Spearman ro</i>	<i>p</i>
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	0,24	0,09 <i>ns</i>
генотип <i>GT</i>	0,02	0,9 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>		
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	0,047	0,73 <i>ns</i>
генотип <i>GT</i>	0,13	0,46 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>		
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>GG</i>	0,21	0,12 <i>ns</i>
генотип <i>GT</i>	0,07	0,7 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>		

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

**Табела 14.** приказује средње вредности параметра *RE* у неколико анализираних временских тачака код пацијената са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6*.

Табела 14. Средње вредности параметра *RE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6*.

	<i>RE</i>	<i>CYP2B6</i>		
		генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)
будна	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	96,89 ± 1,4	97,0 ± 1,3 <i>p</i> = 038 <i>ns</i>	97,80 ± 1,3
време у индукцији	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	91,68 ± 2,1	91,91 ± 1,9 <i>p</i> = 04 <i>ns</i>	90,60 ± 1,8
губитак свести	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	55,51 ± 8,5	56,47 ± 7,2 <i>p</i> = 0,83 <i>ns</i>	54,80 ± 4,3
пре интубације	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	37,07 ± 6,3	37,41 ± 6,5 <i>p</i> = 0,61 <i>ns</i>	34,40 ± 4,3
1 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	35,74 ± 6,3	36,28 ± 6,3 <i>p</i> = 0,7 <i>ns</i>	33,80 ± 4,3
3 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	38,17 ± 6,3	38,53 ± 6,3 <i>p</i> = 0,74 <i>ns</i>	36,20 ± 4,9
5 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	36,94 ± 6,3	37,47 ± 6,3 <i>p</i> = 0,67 <i>ns</i>	34,80 ± 4,3
пре инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	40,11 ± 6,3	40,44 ± 6,1 <i>p</i> = 0,68 <i>ns</i>	37,80 ± 4,3
1 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	35,87 ± 6,3	36,28 ± 6,3 <i>p</i> = 0,71 <i>ns</i>	33,80 ± 4,3
3 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	36,94 ± 6,4	37,34 ± 6,2 <i>p</i> = 0,74 <i>ns</i>	35,0 ± 4,4
5 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	37,85 ± 6,4	38,28 ± 6,3 <i>p</i> = 0,71 <i>ns</i>	35,80 ± 4,3

*p* (Analysis of Variance)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Табела 15. приказује средње вредности параметра *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијената са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6*.

Табела 15. Средње вредности параметра *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *GG*, *GT* и *TT* генотипом за ген *CYP2B6*

	<i>SE</i>	<i>CYP2B6</i>		
		генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 53)	генотип <i>GT</i> ( <i>n</i> = 32)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 5)
будна	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	86,85 ± 1,8	87,37 ± 1,9	87,20 ± 2,3
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,46 <i>ns</i>	
време у индукцији	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	83,68 ± 2,1	83,91 ± 1,9	82,60 ± 1,8
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,4 <i>ns</i>	
губитак свести	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	49,15 ± 7,9	49,84 ± 6,7	49,0 ± 4,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,91 <i>ns</i>	
пре интубације	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,34 ± 5,3	34,41 ± 5,7	33,0 ± 4,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,86 <i>ns</i>	
1 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	32,43 ± 5,4	32,41 ± 5,7	30,60 ± 3,8
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,77 <i>ns</i>	
3 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	36,15 ± 5,4	36,37 ± 5,6	34,40 ± 4,6
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,75 <i>ns</i>	
5 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	35,49 ± 5,3	35,37 ± 5,7	34,0 ± 4,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,84 <i>ns</i>	
пре инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	38,58 ± 5,5	38,12 ± 5,3	37,0 ± 4,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,79 <i>ns</i>	
1 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	33,66 ± 5,4	33,53 ± 5,7	32,0 ± 4,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,81 <i>ns</i>	
3 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,62 ± 5,3	34,31 ± 5,6	33,60 ± 4,3
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,72 <i>ns</i>	
5 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,61 ± 5,3	37,53 ± 5,7	36,0 ± 4,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,815 <i>ns</i>	

*p* (Analysis of Variance)

*GG* – хомозиготи са два нормална алела

*GT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела



#### 7.4 Корелација генетског полиморфизма *GABRA1* са демографским и клиничким карактеристикама пацијената

Старост пацијенткиња са генотипом *AA*, *AG* и *GG* унутар гена *GABRA1* није се значајно разликовала ( $p = 0,19$ ). Старост пацијенткиња није имала значајан утицај на експресију три генотипа унутар гена *GABRA1*.

Средња телесна тежина пацијенткиња била је  $84,7 \pm 20,1$  кг за групу са *AA* генотипом,  $72,4 \pm 13,5$  кг за групу са *AG* генотипом,  $79,6 \pm 16,3$  кг за групу са *GG* генотипом унутар гена *GABRA1*. Тестирана разлика у средњој телесној тежини између три генотипске групе била је статистички значајна ( $p = 0,023$ ) (Табела 16, Графикон 9). *Post-hoc* анализа за међугрупно поређење показала је да је овај укупан значај резултат значајне разлике између *AA* и *AG* генотипова ( $p = 0,025$ ); пацијенткиње хомозиготи са нормалним *AA* генотипом биле су у просеку значајно теже од пацијенткиња хетерозигота са патолошким *AG*. Експресија три генотипа унутар гена *GABRA1* значајно је зависила од тежине пацијенткиња (Табела 17, Графикон 10).

Табела 16. Демографске карактеристике пацијенткиња са *GABRA1* генотиповима – старост и телесна тежина

варијабла	<i>GABRA1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)	
<b>Старост</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	48,2 ± 7,6	51,9 ± 9,4	52,7 ± 7,6	$p = 0,19$ ns
<b>Тежина</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	84,7 ± 20,1	72,4 ± 13,5	79,6 ± 16,3	$p = 0,023$ sig

*p* (Analysis of Variance)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Табела 17. *Post-hoc* анализа за међугрупно поређење (тежина)

Међугрупне разлике (тежина)		
<i>Post-hoc Tukey HSD test</i>		
<i>GABRA1</i>	<i>GABRA1</i>	
	генотип <i>AG</i>	генотип <i>GG</i>
генотип <i>AA</i>	0,152 <i>ns</i>	0,522 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>		0,025 <i>sig</i>

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Пацијенткиње са све три генотипске групе гена *GABRA1* имале су значајно различит *BMI* ( $p = 0,017$ ) (Табела 18). *Post-hoc* анализа за међугрупно поређење показала је да су пацијенткиње хомозиготи са нормалним *AA* генотипом имале значајно већи *BMI* од пацијенткиња хетерозигота са патолошким *AG* ( $33,2 \pm 7,8$  vs  $28,2 \pm 5,15$ ,  $p = 0,016$ ).

Експресија три генотипа у гену *GABRA1* значајно је зависила од тежине и *BMI* пацијенткиња (Табела 19, Графикони 11,12).

Табела 18. Демографске карактеристике пацијенткиња са *GABRA1* генотиповима – старост и телесна тежина

варијабла	<i>GABRA1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>AA</i> ( $n = 18$ )	генотип <i>AG</i> ( $n = 38$ )	генотип <i>GG</i> ( $n = 34$ )	
<b><i>BMI</i></b>				
( <i>mean</i> $\pm$ <i>SD</i> )	$33,2 \pm 7,8$	$28,2 \pm 5,15$	$30,8 \pm 6,2$	$p = 0,017$ <i>sig</i>

*p* (*Analysis of Variance*)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

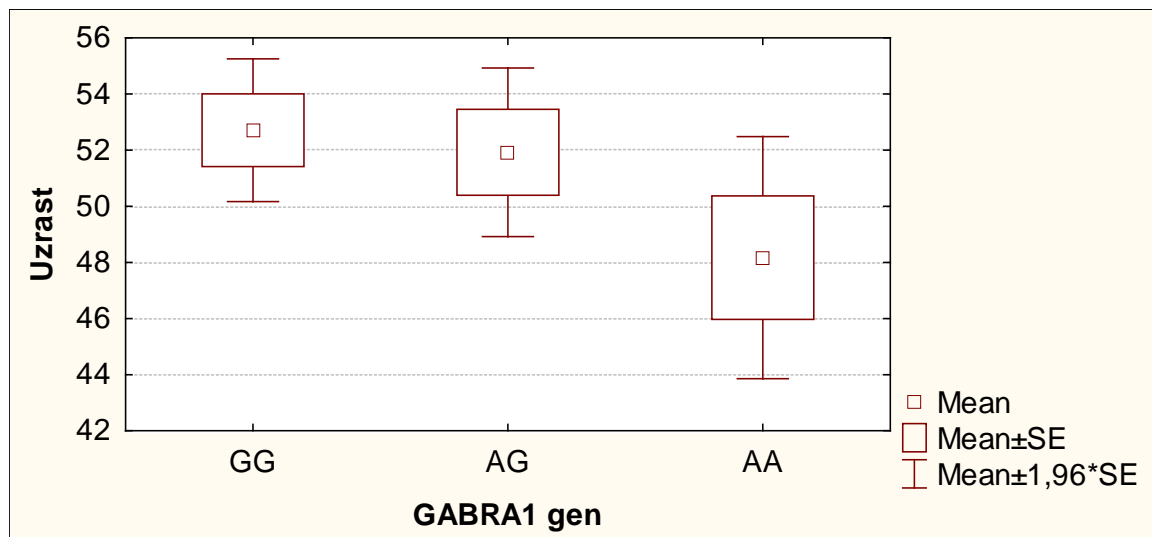
Табела 19. *Post-hoc* анализа за међугрупно поређење (*BMI*)

Међугрупне разлике ( <i>BMI</i> )		
<i>Post-hoc Tukey HSD test</i>		
<i>GABRA1</i>	<i>GABRA1</i>	
	генотип <i>AG</i>	генотип <i>GG</i>
генотип <i>AA</i>	0,016 <i>sig</i>	0,376 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>		0,189 <i>ns</i>

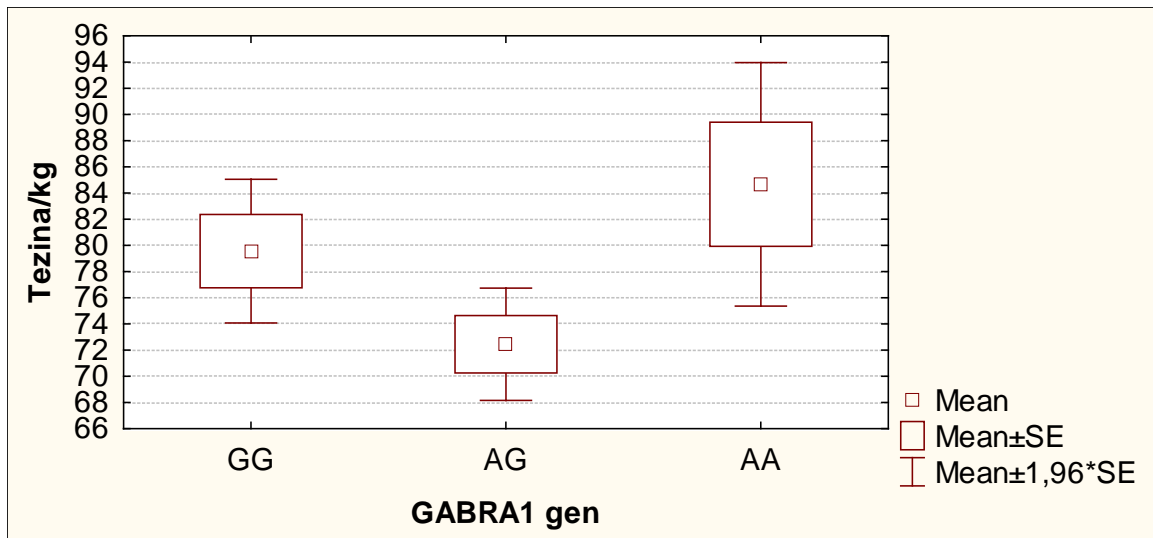
*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

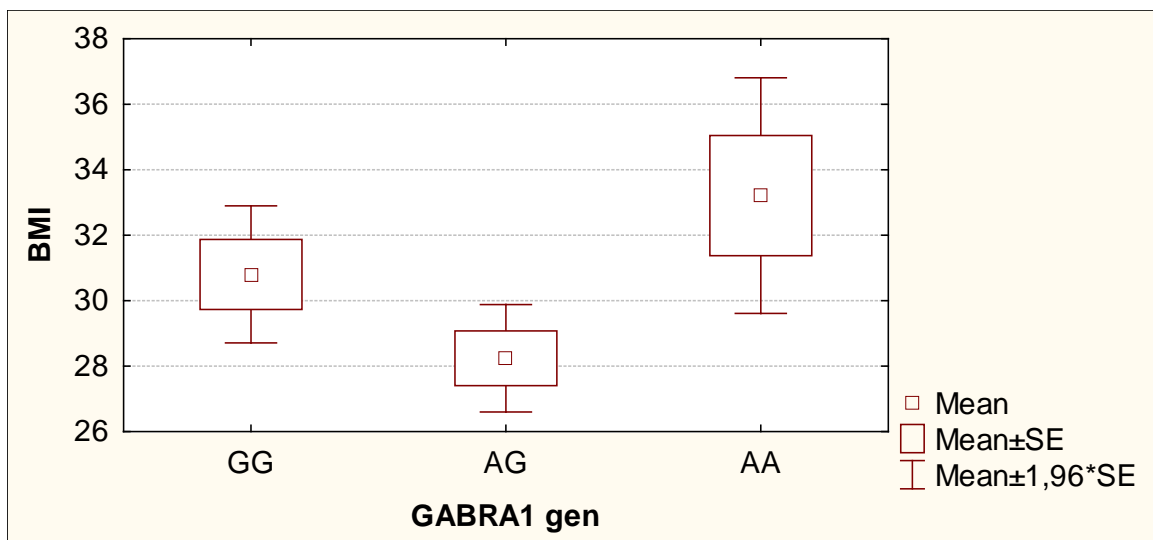
*GG* – хомозиготи са два мутирана алела



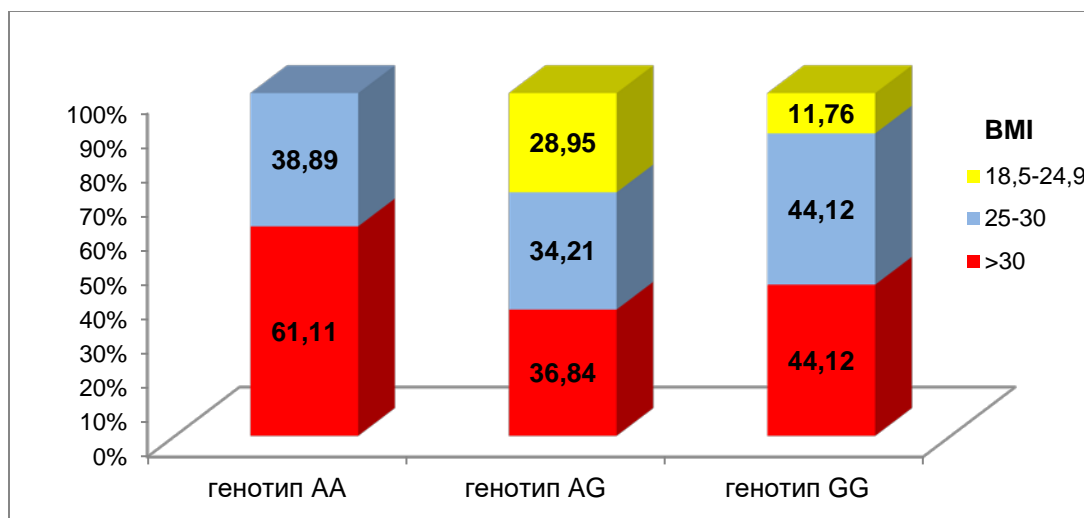
Графикон 9. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима узраста



Графикон 10. Графички приказ корелација генотипова са средњим вредностима телесне тежине



Графикон 11. Графички приказ корелација генотипова са средњим вредностима BMI



Графикон 12. Графички приказ корелација генотипа *GABRA1* са *BMI*

У три групе генотипа *GABRA1*, жене македонске националности су најчешће биле хомозиготне са генотипом *GG* – 79,4% (27) а жене албанске националности хетерозиготне са генотипом *AG* – 28,95% (11). Пацијенткиња турске националности била је хомозигот са генотипом *AA*. Постојала је статистички безначајна разлика у експресији три генотипа гена *GABRA1* у односу на етничку структуру пацијената (Табела 20).

Табела 20. Демографске карактеристике пацијенткиња са генотиповима *GABRA1* – националност

Националност <i>n</i> (%)	<i>GABRA1</i>			<i>p</i> value
	генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)	
македонка	12 (66,67)	27 (71,05)	27 (79,41)	<i>p</i> = 0,41 <i>ns</i>
албанка	5 (27,78)	11 (28,95)	7 (20,59)	
турска	1 (5,56)	0		

*p* (Fisher exact)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Групе генотипова *GABRA1* нису се значајно разликовале од АСА резултата ( $p = 0,4$ ). У све три генотипске групе доминирале су пацијенткиње са АСА скором два - 61,1% (11), 84,2% (32), односно 79,4% (27) (Табела 21).

**Табела 21. АСА оцена пацијенткиња са *GABRA1* генотиповима**

АСА <i>n</i> (%)	<i>GABRA1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> =38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)	
1	3 (16,67)	3 (7,89)	3 (8,82)	$p = 0,4$ <i>ns</i>
2	11 (61,11)	32 (84,21)	27 (79,41)	
3	4 (22,22)	3 (7,89)	4 (11,76)	

*p* (Fisher exact)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

АСА – (*ASA*) *American Society of Anaesthesiologist*

Генетски полиморфизам *GABRA1* није имао значајног утицаја на дужину времена индукције ( $p = 0,53$ ), време до постизања вредности ентропије 40–60 ( $p = 0,52$ ), време проведено у анестезији ( $p = 0,78$ ), време буђења ( $p = 0,78$ ) и укупно време од почетка до краја анестезије ( $p = 0,7$ ).

Измерено је исто средње време индукције и време ентропије у све три групе генотипа (медијана = 60, односно 30 сек); пацијенткиње хомозиготи са нормалним генотипом *AA* имале су нешто краће средње време под анестезијом од друге две генотипске групе (медијана = 88,5 *vs* 100 *vs* 101) мин); а средње време буђења било је нешто краће у групи генотипова *AA* у поређењу са *AG* и *GG* (медијана = 13 *vs* 15 *vs* 15 минута);

Пацијенткиње хомозиготи са нормалним *AA* генотипом такође су имале нешто краће укупно време од почетка до краја анестезије у поређењу са пацијенткињама са патолошким генотипом, *AG* хетерозиготима и *GG* хомозиготима (медијана = 102 *vs* 114 на 117 минута).

**Табела 22. Корелација генотипова GABRA1 са временом индукције, временом до постизања вредности ентропије 40–60, временом под анестезијом, временом буђења и укупним временом од почетка до краја анестезије**

варијабла	GABRA1			p value
	генотип AA (n = 18)	генотип AG (n = 38)	генотип GG (n = 34)	
<b>Време индукције (сек)</b>				
mean ± SD	64,2 ± 30,2	91,7 ± 150,5	93,5 ± 86,6	P = 0,53 ns
median (IQR)	60 (35–75)	60 (60–60)	60 (60–120)	
<b>Време до постизања ентропије од 40-60 (сек)</b>				
mean ± SD	32,8 ± 13	28,4 ± 10,1	32,7 ± 22,9	p = 0,52 ns
median (IQR)	30 (20–45)	30 (20-35)	30 (20-35)	
<b>Време под анестезијом (мин)</b>				
mean ± SD	92,6 ± 31,6	104 ± 55,25	104,1 ± 42,1	p = 0,78 ns
median (IQR)	88,5 (75–125)	100 (80–110)	101 (75–125)	
<b>Време буђења (мин)</b>				
mean ± SD	13,1 ± 5,1	14,3 ± 6,8	14 ± 8,2	p = 0,78 ns
median (IQR)	13 (10–15)	15 (10–20)	15 (10–15)	
<b>Укупно време од почетка до краја анестезије (мин)</b>				
mean ± SD	105,7 ± 33,1	118,3 ± 55,2	118,1 ± 41,4	p = 0,7 ns
median (IQR)	102 (88–130)	114 (90–130)	117 (86–135)	

p (Kruskal-Wallis)

AA – хомозиготи са два нормална алела

AG – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

GG – хомозиготи са два мутирана алела

Анализа утицаја полиморфизма гена GABRA1 на појаву нежељених ефеката показала је да су три групе генотипова имале незначајно различиту учесталост мучнине ( $p = 0,54$ ), повраћања ( $p = 0,33$ ) и седације ( $p = 0,96$ ) (Табела 23).

Према резултатима у Табели 24, пацијенткиње са нормалним генотипом AA нису имале мучнину и повраћање; 5,3% (две пацијенткиње) пацијенткиња хетерозигота са једним нормалним и једним мутираним алелом имало је мучнину (једана је имала благу, а друга

јаку мучнину). Мучнина се такође појавила код 5,9% (две пацијенткиње) хомозигота са два мутирана алела, умерено изражена (**Графикон 13**).

Два повраћања за 24 сата имала је једна пацијенткиња хетерозигот са патолошким генотипом *AG* и једно повраћање за 24 сата две пацијенткиње хомозиготи са патолошким *GG* генотипом (**Графикон 13а**).

Пацијенткиње са нормалним *AA* генотипом нису имале седацију. Регистрована је код 10,5% (четири) пацијенткиња са патолошким генотипом *AG* и код 8,8% (три) пацијенткиња са патолошким *GG* генотипом. Према *Ramsey sedation score*, оцена 1 или анксиозност регистрована је код једне пацијенткиње са комбинованим алелима; оценом 2, тј. једна пацијенткиња са комбинованим алелима и две са два мутирана алела оцењене су као кооперативне и оријентисане; са оценом 3 оцењена је једна пацијенткиња са два комбинована и једна са два мутирана алела које одговарају на наредбе; оценом 4, што одговара стимулусу, оцењена је једна пацијенткиња са комбинованим алелима (**Графикон 13б**).



Табела 23. Нежељени ефекти код пацијенткиња у три генотипске групе гена *GABRA1*

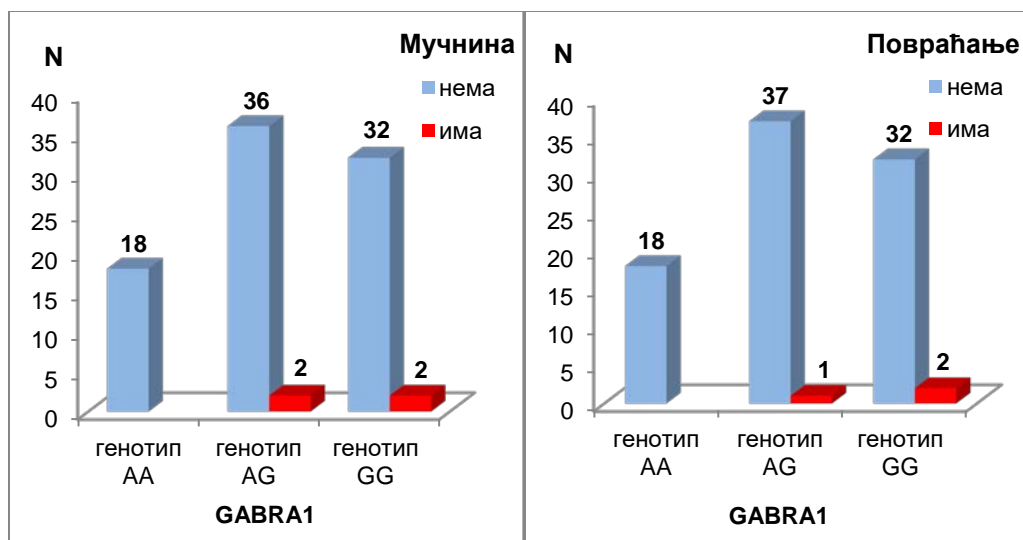
варијабла	<i>GABRA1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)	
<b>Мучнина – број <i>n</i> (%)</b>				
0	18 (100)	36 (94,74)	32 (94,12)	<i>p</i> = 0,54 <i>ns</i>
1	0	1 (2,63)	0	
2	0	0	2 (5,88)	
3	0	1 (2,63)	0	
<b>Повраћање – <i>n</i> (%)</b>				
0	18 (100)	37 (97,37)	32 (94,12)	<i>p</i> = 0,33 <i>ns</i>
1	0	0	2 (5,88)	
2	0	1 (2,63)	0	
<b>Седација – <i>n</i> (%)</b>				
0	18 (100)	34 (89,47))	31 (91,18)	<i>p</i> = 0,96 <i>ns</i>
1	0	1 (2,63)	0	
2	0	1 (2,63)	2 (5,88)	
3	0	1 (2,63)	1 (2,94)	
4	0	1 (2,63)	0	

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

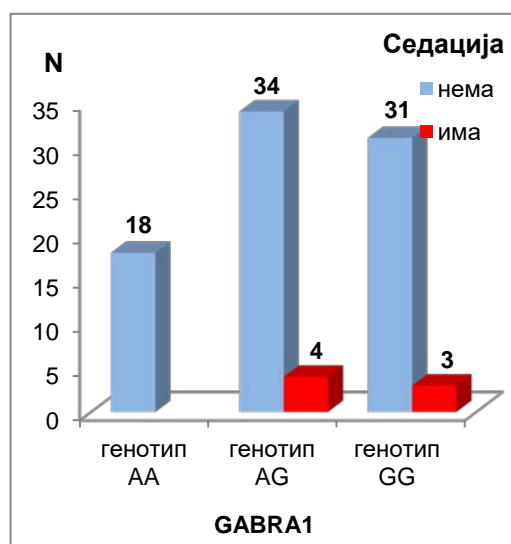
*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Присуство мучнине процењено је према оцени мучнине: (0 – нема мучнине, 1 – блага мучнина, 2 – умерени степен мучнине, 3 – тешка мучнина). Појава повраћања процењена је као број случајних повраћања у року од 24 сата. Седација је оцењена према *Ramsey sedation score* (0 – будан, 1 – анксиозан, 2 – кооперативан, оријентисан, 3 – реагује на команде, 4 – реагује на стимулус, 5 – слабо и споро реагује на стимулус, 6 – не реагује на јак и болни подстицај).



Графикон 13. Присуство мучнине код генотипова *GABRA1*

Графикон 13а. Заступљеност повраћања код генотипова *GABRA1*



Графикон 13б. Присуство седације код генотипова *GABRA1*

Пацијенткиње са нормалним *AA* генотипом за *GABRA1* ген ређе су имале повезана хронична стања од пацијенткиња са патолошким генотиповима *AG* и *GG*, али без потврђене статистичке значајности ( $p = 0,35$ )

Само је једана пацијенткиња, хомозигот са два нормална алела, имала историју коморбидних стања, 21,05% (8) пацијенткиња, хетерозиготи са једним нормалним и једним

мутираним алелом, и 20,6% (7) пацијенткиња, хомозиготи са два мутирана алела (Графикон 14).

Табела 24. Нежељени ефекти код пацијенткиња у три генотипске групе гена *GABRA1*

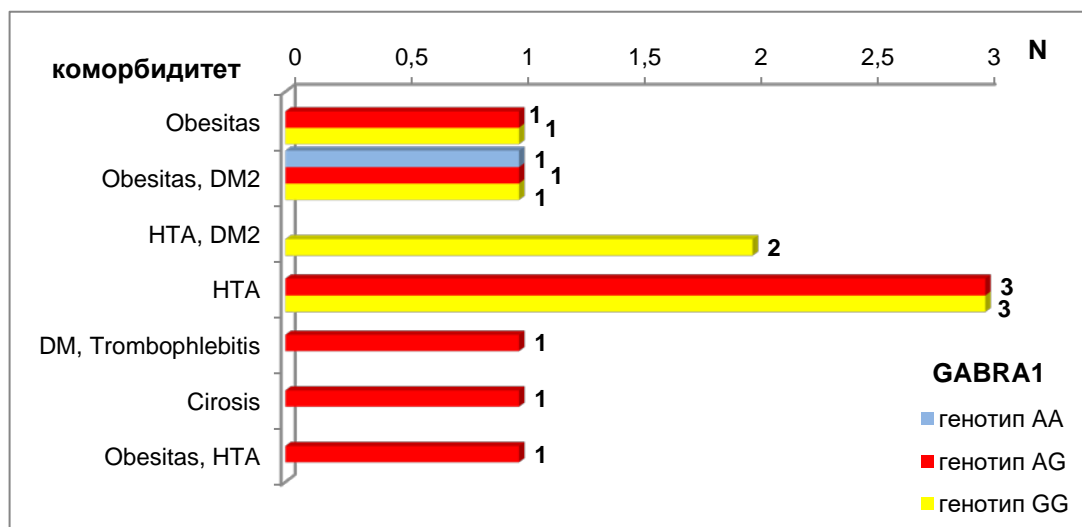
коморбидитет	<i>GABRA1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)	
да	1 (5,56)	8 (21,05)	7 (20,59)	<i>p</i> = 0,35 <i>ns</i>
не	17 (94,44)	30 (78,95)	27 (79,41)	

*p* (*Chi-square test*)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела



Графикон 14. Врсте коморбидитета код пацијенткиња са *AA*, *AG* и *GG* генотипом за ген *GABRA1*

Потрошња пропофола, почетна, додатна и укупна, није значајно зависила од генотипа гена *GABRA1* ( $p = 0,78$ ,  $p = 0,33$ ,  $p = 0,22$ ).

Средња почетна потрошња пропофола у све три групе генотипа била је 150 мг; средња суплементација била је нешто већа у хомозиготној *GG* групи него у хомозиготној *AA* и хетерозитној *AG* групи (150 vs 115 vs 100 мг); укупна средња интраоперативна потрошња

пропофола била је незнатно нижа у групи са патолошким генотипом AG, односно код пацијенткиња са једним нормалним и једним мутираним алелом, у поређењу са групама са два нормална и два мутирана алела (медијана = 250 vs 300 vs 300) (Табела 25).

**Табела 25. Корелација између потрошње пропофола са GABRA1 генотиповима**

варијабла	GABRA1			p value
	генотип AA (n = 18)	генотип AG (n = 38)	генотип GG (n = 34)	
<b>пропофол за увод у анестезију / мг</b>				
Mean ± SD	156,1 ± 39,7	146,8 ± 43,3	152,1 ± 41,5	p = 0,78 ns
median (IQR)	150 (120–200)	150 (100–200)	150 (120–200)	
<b>пропофол додатна доза за одржавање анестезије / мг</b>				
mean±SD	136,1,2 ± 51,2	122,92 ± 46,7	140,9 ± 49,6	p= 0,33 ns
median (IQR)	115 (100–200)	100 (100–150)	150 (100–200)	
<b>пропофол укупна интраоперативна потрошња / мг</b>				
mean±SD	292,2 ± 70,3	269,7 ± 77	292,9 ± 66,1	p = 0,22 ns
median (IQR)	300 (250–350)	250 (200–300)	300 (250–350)	

p (Kruskal-Wallis)

AA – хомозиготи са два нормална алела

AG – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

GG – хомозиготи са два мутирана алела

Анализирана корелација старости са потрошњом пропофола у три генотипске групе у оквиру гена GABRA1 показала је да у генотипским групама AA и GG није потврђена значајна корелација између почетне, додатне и укупне интраоперативне прописане дозе пропофола са годинама старости ових пацијенткиња.

У генотипској AG групи потврђена је значајна корелација између потрошње пропофола и старости пацијенткиња (за  $p = 0,0004$  потврђена је значајна корелација између почетне дозе и старости, за  $p = 0,006$  постоји значајна корелација између додатне дозе и старости,  $p = 0,00001$  потврђује значајну корелацију између укупне интраоперативне дозе и старости). Према Спирмановом коефицијенту, ове корелације су негативне, што указује да су са повећањем старости пацијенткиња које носе два комбинована алела за ген GABRA дозе

пропофола примењене на почетку анестезије, додатне, као и укупне дозе, смањене ( $r_o = -0,541$ ,  $r_o = -0,433$ , и  $r_o = -0,65$ ) (Табела 26).

**Табела 26. Корелација између потрошње пропофола и старости пацијенткиња са *GABRA1* генотиповима**

Корелација	Спирман ( $r_o$ )	$p$
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	- 0,466	0,051 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	- 0,541	0,0004 <i>sig</i>
генотип <i>GG</i>	- 0,316	0,068 <i>ns</i>
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	- 0,1	0,69 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	- 0,433	0,006 <i>sig</i>
генотип <i>GG</i>	- 0,07	0,69 <i>ns</i>
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	- 0,254	0,31 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	- 0,65	0,00001 <i>sig</i>
генотип <i>GG</i>	- 0,199	0,26 <i>ns</i>

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Дозе пропофола нису у значајној корелацији са *BMI* пацијенткиња са генотипом *AA*, *AG* и *GG* за ген *GABRA1*.

**Табела 27. Корелација потрошње пропофола и *BMI* пацијенткиња са *GABRA1* генотиповима**

Корелација	Спирман ( <i>ro</i> )	<i>P</i>
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	0,06	0,81 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	0,311	0,057 <i>ns</i>
генотип <i>GG</i>	- 0,08	0,63 <i>ns</i>
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	0,27	0,28 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	- 0,06	0,71 <i>ns</i>
генотип <i>GG</i>	0,006	0,97 <i>ns</i>
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>AA</i>	0,26	0,3 <i>ns</i>
генотип <i>AG</i>	0,155	0,35 <i>ns</i>
генотип <i>GG</i>	- 0,08	0,67 <i>ns</i>

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела

Средње вредности параметра *RE* и *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *AA*, *AG* и *GG* генотипом за ген *GABRA1* приказане су у Табелама 28. и 29.

Табела 28. Средње вредности параметра *RE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *AA*, *AG* и *GG* генотипом за ген *GABRA1*

<i>RE</i>		<i>GABRA1</i>		
		генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)
будна	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	96,83 ± 0,9	97,13 ± 1,5	96,88 ± 1,5
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,67 <i>ns</i>	
време у индукцији	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	91,56 ± 1,9	91,66 ± 2,2	91,82 ± 1,9
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,89 <i>ns</i>	
губитак свести	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	55,72 ± 10,0	54,79 ± 7,0	57,0 ± 7,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,49 <i>ns</i>	
пре интубације	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,67 ± 8,6	36,0 ± 5,1	37,88 ± 6,1
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,4 <i>ns</i>	
1 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	36,17 ± 7,8	34,84 ± 5,3	36,74 ± 6,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,42 <i>ns</i>	
3 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	38,67 ± 8,2	37,11 ± 5,2	39,15 ± 6,1
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,36 <i>ns</i>	
5 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,44 ± 8,1	36,05 ± 5,3	37,85 ± 6,1
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,45 <i>ns</i>	
пре инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	40,67 ± 7,8	39,03 ± 5,1	41,0 ± 6,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,36 <i>ns</i>	
1 мин. после инцизија	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	36,44 ± 8,1	34,89 ± 5,2	36,73 ± 6,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,42 <i>ns</i>	
3 мин. после инцизија	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,50 ± 7,9	35,92 ± 5,3	37,88 ± 6,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,38 <i>ns</i>	
5 мин. после инцизија	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	38,44 ± 8,1	36,89 ± 5,2	38,71 ± 6,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> =0,43 <i>ns</i>	

*p* (Analysis of Variance)

*AA* – хомозиготи су два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи су два мутирана алела

**Табела 29. Средње вредности параметра *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са генотипом *AA*, *AG* и *GG* за ген *GABRA1***

	<i>SE</i>	<i>GABRA1</i>		
		генотип <i>AA</i> ( <i>n</i> = 18)	генотип <i>AG</i> ( <i>n</i> = 38)	генотип <i>GG</i> ( <i>n</i> = 34)
<b>будна</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	87,06 ± 1,8	87,13 ± 1,9	86,97 ± 1,9
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,94 <i>ns</i>	
<b>време у индукцији</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	83,56 ± 1,9	83,66 ± 2,2	83,82 ± 1,9
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,89 <i>ns</i>	
<b>губитак свести</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	49,06 ± 9,2	48,45 ± 6,7	50,62 ± 6,8
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,44 <i>ns</i>	
<b>пре интубације</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,89 ± 6,7	33,53 ± 4,5	34,82 ± 5,5
	<i>p value</i>		<i>P</i> = 0,52 <i>ns</i>	
<b>1 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	32,78 ± 7,1	31,58 ± 4,6	32,91 ± 5,3
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,54 <i>ns</i>	
<b>3 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	36,56 ± 6,9	35,24 ± 4,7	36,91 ± 5,3
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,4 <i>ns</i>	
<b>5 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	35,94 ± 6,7	34,47 ± 4,6	36,06 ± 5,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,4 <i>ns</i>	
<b>пред инцизију</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	38,44 ± 6,3	37,53 ± 4,6	39,18 ± 5,6
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,43 <i>ns</i>	
<b>1 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,0 ± 6,8	32,66 ± 4,6	34,23 ± 5,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,43 <i>ns</i>	
<b>3 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,89 ± 6,8	33,66 ± 4,6	34,97 ± 5,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,53 <i>ns</i>	
<b>5 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	38,06 ± 6,8	36,61 ± 4,6	38,18 ± 5,2
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,41 <i>ns</i>	

*p* (Analysis of Variance)

*AA* – хомозиготи са два нормална алела

*AG* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*GG* – хомозиготи са два мутирана алела



## 7.5 Корелација генетског полиморфизма *ABCB1* са демографским и клиничким карактеристикама пацијенткиња

Резултати студије показали су да се пацијенткиње са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCB1* нису значајно разликовале у односу на старост ( $p = 0,3$ ).

Разлика између група пацијенткиња са три *ABCB1* генотипа била је статистички безначајна, како у погледу њихове средње тежине тако и у *BMI* ( $p = 0,9$ ,  $p = 0,8$ ).

Статистичка анализа није потврдила значајан утицај старости и телесне тежине на експресију три генотипа унутар гена *ABCB1* (Табела 30, Графикони 15, 16, 17 и 18).

Табела 30. Демографске карактеристике пацијенткиња са генотиповима *ABCB1* – старост, телесна тежина и *BMI*

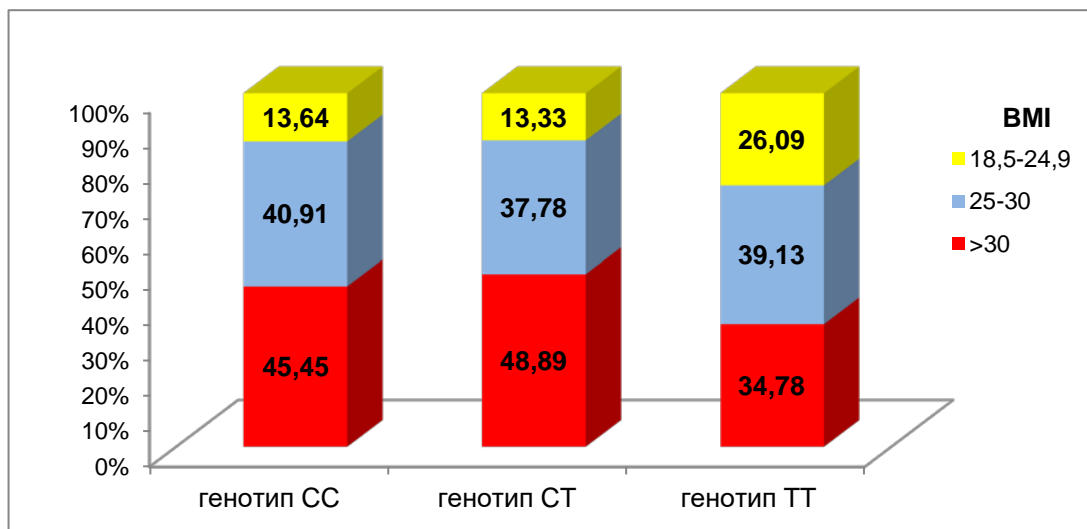
Варијабла	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( $n = 22$ )	генотип <i>CT</i> ( $n = 45$ )	генотип <i>TT</i> ( $n = 23$ )	
<b>Старост</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	49,8 ± 9,0	51,5 ± 8,0	53,9 ± 10,0	$p = 0,3$ <i>ns</i>
<b>Тежина</b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	76,6 ± 12,7	78,0 ± 15,4	78,0 ± 21,9	$p = 0,95$ <i>ns</i>
<b><i>BMI</i></b>				
( <i>mean</i> ± <i>SD</i> )	29,9 ± 5,6	30,6 ± 5,5	29,6 ± 8,5	$p = 0,8$ <i>ns</i>

*p* (*Analysis of Variance*)

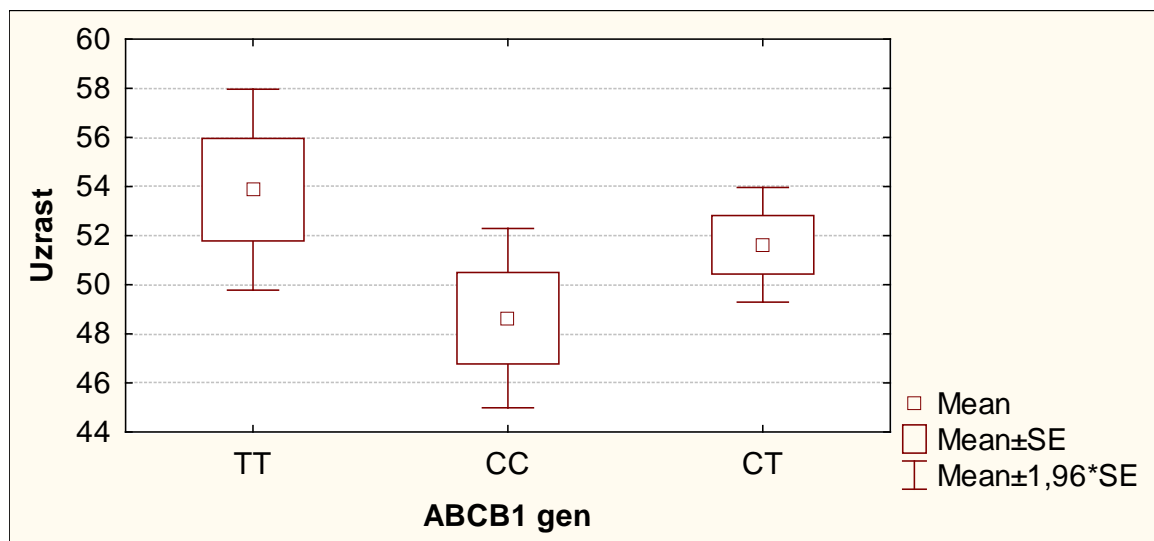
*CC* – хомозиготи са два нормална алела,

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

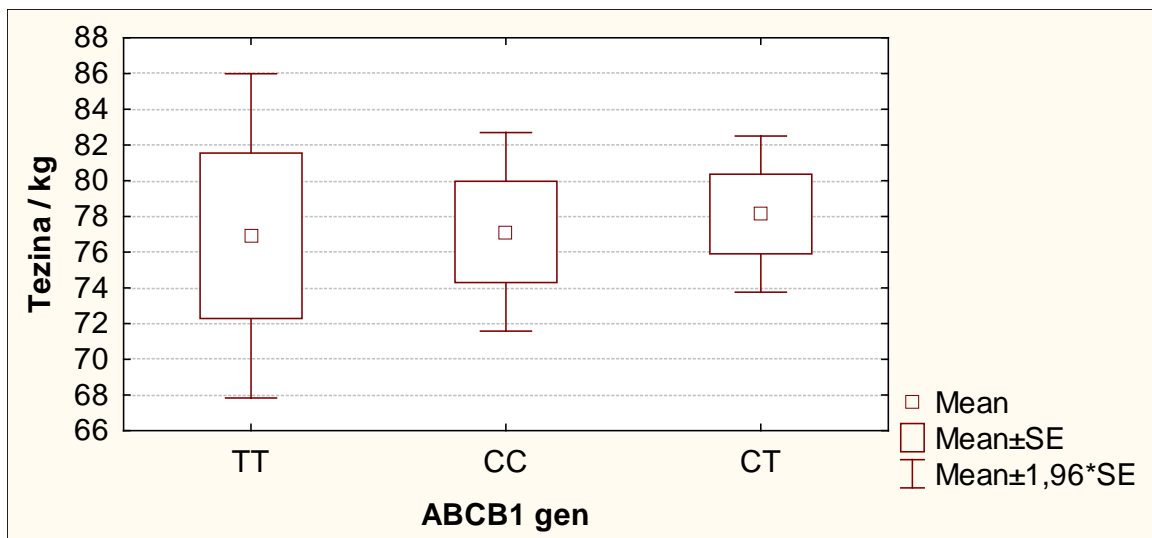
*TT* – хомозиготи са два мутирана алела



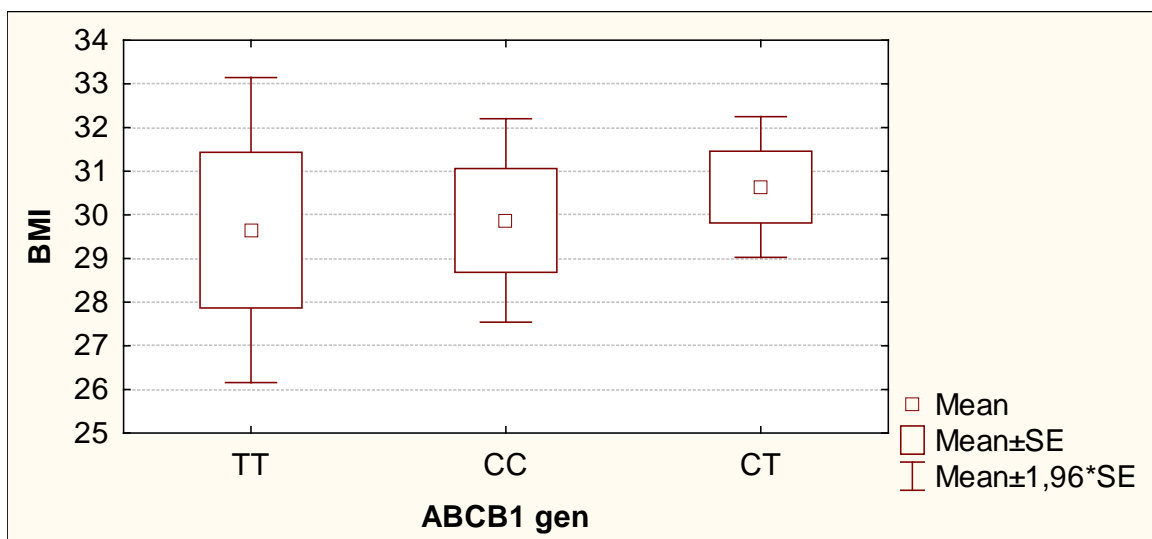
Графикон 15. Графички приказ корелација генотипа са *BMI*



Графикон 16. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима старости



Графикон 18. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима **тежине**



Графикон 19. Графички приказ корелација генотипа са средњим вредностима **BMI**

Од жена македонске националности било је 81,8% (18) пацијенткиња са *CC* генотипом за ген *ABCB1*, 71,1% (32) са *CT* генотипом, 73,9% (17) пацијенткиња са *TT* генотипом. Жене албанске националности чиниле су 18,2% (4), пацијенткиње са *CC* генотипом, 28,9% (13) са *CT* генотипом, 21,7% (5) пацијенткиња са *TT* генотипом. Пацијенткиња турске националности била је носилац *TT* генотипа за овај ген. Није пронађена значајна разлика у

експресији три *ABCB1* генотипа у односу на етничку структуру пацијенткиња ( $p = 0,43$ )(Табела 31).

**Табела 31. Демографске карактеристике пацијенткиња са генотиповима *ABCB1* – националност**

националност	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
македонска	18 (81,82)	32 (71,11)	17 (73,91)	$P = 0,43$ <i>ns</i>
албанска	4 (18,18)	13 (28,89)	5 (21,74)	
турска	0	0	1 (4,35)	

*p* (Fisher exact)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

У све три групе генотипова *ABCB1* доминирале су пацијенткиње са АСА статусом 2 (81,8%, 82,2%, 65,2%). Тестирана разлика у расподели АСА резултата, у зависности од врсте генотипа, била је статистички безначајна ( $p = 0,24$ ) (Табела 32).

**Табела 32. АСА оцена пацијенткиња са генотиповима *ABCB1***

АСА <i>n</i> (%)	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
<b>1</b>	3 (13,64)	2 (4,44)	4 (17,39)	$p = 0,24$ <i>ns</i>
<b>2</b>	18 (81,82)	37 (82,22)	15 (65,22)	
<b>3</b>	1 (4,55)	6 (13,33)	4 (17,39)	

*p* (Fisher exact)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела,

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

АСА – (ASA) American Society of Anaesthesiologist

Није пронађена значајна разлика између пацијената са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCB1*, у погледу дужине времена индукције ( $p = 0,15$ ), времена до постизања адекватне вредности ентропије ( $p = 0,93$ ), времена проведеног у анестезији ( $p = 0,51$ ), време буђења ( $p = 0,94$ ) и укупног времена од почетка до краја анестезије ( $p = 0,53$ ).

Измерено је исто средње време индукције и време ентропије у све три групе генотипа (медијана = 60, односно 30 сек); пацијенткиње са *TT* генотипом имале су нешто краће средње време под анестезијом од друге две генотипске групе (медијана = 85 vs 101 на 100 мин); а средње време буђења било је нешто краће у групи са *TT* генотипом у поређењу са *CC* и *CT* (медијана = 13 vs 15 на 15 мин);

Укупно средње време од почетка до краја анестезије такође је било нешто краће у групи са *TT* генотипом за ген *ABCB1* (медијана = 100 vs 116 наспрам 115 мин) (**Табела 33**).

**Табела 33. Корелација генотипова *ABCB1* са временом индукције, временом до постизања адекватне вредности ентропије, временом под анестезијом, временом буђења и укупним временом од почетка до краја анестезије**

варијабла	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
<b>Индукционо време</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	90,9 ± 94,1	98,7 ± 141,5	60,1 ± 31,2	<i>p</i> = 0,15 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	60 (60–120)	60 (60–120)	60 (30–60)	
<b>Време до постизања вредности ентропије од 40 до 60</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	30,2 ± 10,2	29,1 ± 9,4	35,2 ± 28,3	<i>p</i> = 0,93 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	30 (25–40)	30 (20–35)	30 (20–48)	
<b>Време под анестезијом</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	104,6 ± 38,6	106 ± 54	90,8 ± 8,2	<i>p</i> = 0,51 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	101 (90–120)	100 (75–130)	85 (75–110)	
<b>Време буђења</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	13,8 ± 6,6	14,1 ± 8,1	13,7 ± 5,1	<i>p</i> = 0,94 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	15 (10–20)	15 (10–15)	13 (10–15)	
<b>Укупно време од почетка до краја анестезије</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	118,5 ± 38,9	120,1 ± 53,8	104,5 ± 34,9	<i>p</i> = 0,53 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	116 (95–130)	115 (88–150)	100 (86–130)	

*p* (*Kruskal-Wallis*)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Анализа утицаја генотипа гена *ABCB1* на појаву нежељених ефеката показала је да су три групе имале безначајно различиту учесталост мучнине (*p* = 0,68), повраћања (*p* = 0,43) и седације (*p* = 1,0) (Табела 34).

Према резултатима у **Табели 35**, мучнина и повраћање били су нешто чешћи код пацијенткиња са хетерозиготима са једним нормалним и једним мутираним алелом. Мучнина је пријављена код 6,7% (3) пацијенткиња са *CT* генотипом (две пацијенткиње су имале умерену, једна јаку мучнину), једна са *CC* генотипом имала је мучнину ниског интензитета и ниједна са *TT* генотипом (**Графикон 19**). Повраћање је такође забележено код 6,7% (3) пацијенткиња које су носиоци генотипа *CT* за ген *ABCB1* (две пацијенткиње су имале једно повраћање, а једна пацијенткиња два повраћања за 24 сата) и ниједна од друге две групе генотипа (**Графикон 19а**).

Седација је била ређе присутна као нежељени ефекат код пацијенткиња са нормалним алелима – једна насупрот 8,9% (4) пацијенткиња са комбинованим алелима и 8,7% (2) са патолошким *TT* генотипом, али без статистички потврђене значајности.

Према *Ramsey sedation score*, оцена 1 или анксиозност забележена је код једне пацијенткиње са комбинованим алелима, са оценом 2, тј. као кооперативне и оријентисане процењене су две пацијенткиње са комбинованим алелима и једна са два мутирана алела; оценом 3 оцењена је једна пацијенткиња са два нормална алела и једна са два мутирана алела; оценом 4, која одговара стимулусу, оцењена је једна пацијенткиња са комбинованим алелима (**Графикон 19б**).

Пацијенткиња са штуцањем као нежељеним симптомом била је носилац генотипа *CT* унутар гена *ABCB1*.

Табела 34. Нежељени ефекти код пацијенткиња у три генотипске групе гена *ABCBI*

варијабла	<i>ABCBI</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
<b>Мучнина – број <i>n</i> (%)</b>				
0	21 (95,45)	42 (93,33)	23 (100)	<i>p</i> = 0,52 <i>ns</i>
1	1 (4,55)	0	0	
2	0	2 (4,44)	0	
3		1 (2,22)	0	
<b>Повраћање – <i>n</i> (%)</b>				
0	22 (100)	42 (93,33)	23 (100)	<i>p</i> = 0,75 <i>ns</i>
1	0	2 (4,44)	0	
2		1 (2,22)		
<b>Седација – <i>n</i> (%)</b>				
0	21 (95,45)	41 (91,11)	21 (91,30)	<i>p</i> = 0,88 <i>ns</i>
1	0	1 (2,22)	0	
2	0	2 (4,44)	1 (4,35)	
3	1 (4,55)	0	1 (4,35)	
4	0	1 (2,22)	0	

*p* (Fisher's Exact Test)

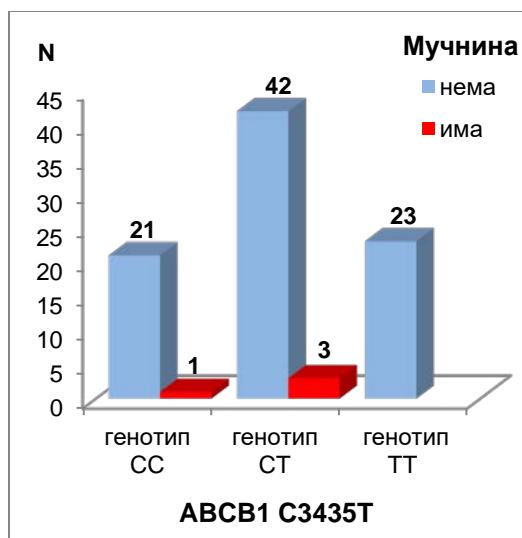
*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

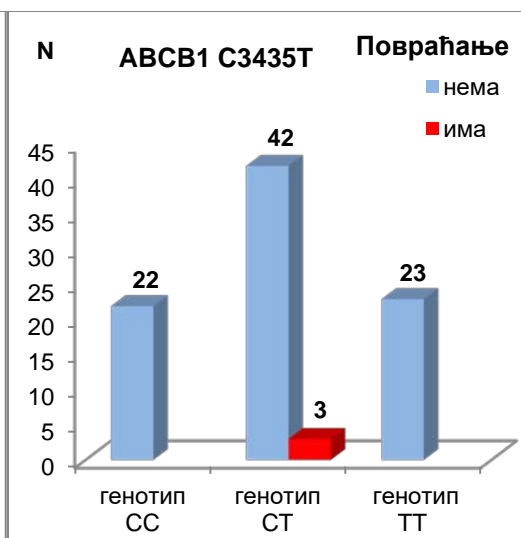
*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Присуство мучнине процењено је према оцени мучнине: (0 – нема мучнине, 1 – блага мучнина, 2 – умерени степен мучнине, 3 – тешка мучнина). Појава повраћања процењена је као број случајних повраћања у року од 24 сата. Седација је оцењена према Рамсеи седативном резултату (0 – будан, 1 – анксиозан, 2 – кооперативан, оријентисан, 3 – реагује на команде, 4 – реагује на стимулус, 5 – слабо и споро реагује на стимулус, 6 – не реагује на јак и болни подстицај).

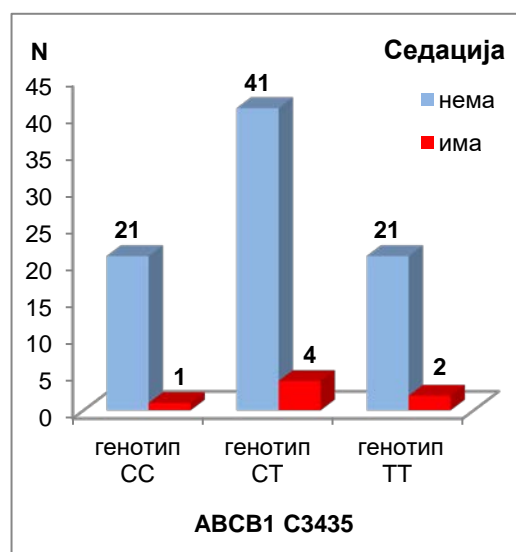




Графикон 19. Присуство мучнине код генотипова *ABCB1*



Графикон 19а. Заступљеност повраћања код генотипова *ABCB1*



Графикон 19б. Распрострањеност седације у генотиповима *ABCB1*

Пацијенткиње са пратећим хроничним стањима најчешће су биле оптерећене *CT* генотипом – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом – 24,4% (11), ређе *TT* генотипом – хомозиготи са два мутирана алела и ређе *CC* генотипом – два хомозиготна алела.

Међутим, статистичка анализа није потврдила значајан ефекат полиморфизма гена *ABCB1* на учесталост коморбидних стања код пацијенткиња ( $p = 0,296$ ) (Графикон 20).

**Табела 35. Нежељени ефекти код пацијенткиња у три генотипске групе гена *ABCB1***

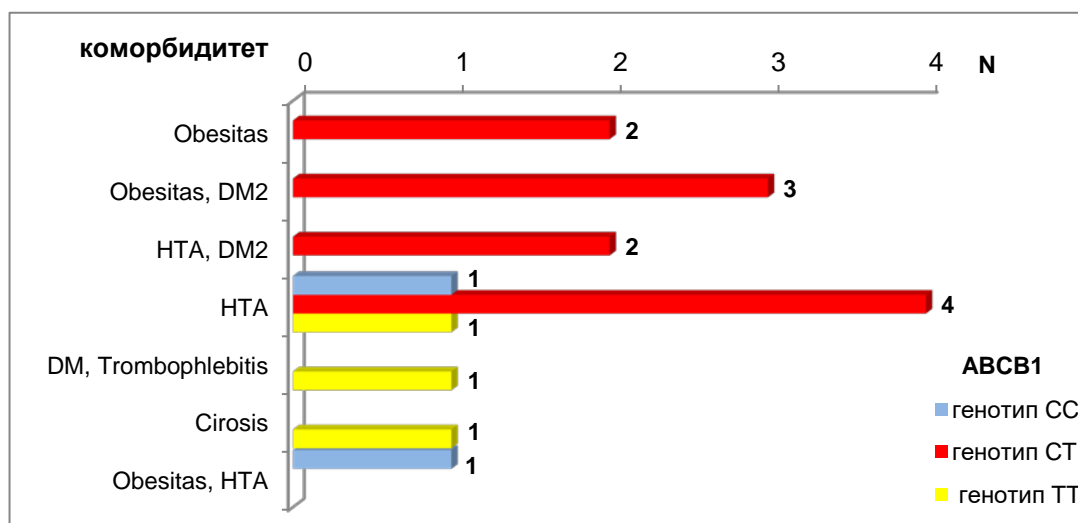
коморбидитет	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
да	2 (9,09)	11 (24,44)	3 (13,04)	<i>p</i> = 0,296 <i>ns</i>
не	20 (90,91)	34 (75,56)	20 (86,96)	

*p* (Fisher's Exact Test)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела



**Графикон 20. Врсте коморбидитета код пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCB1***

Потрошња пропофола, почетна, додатна и укупна, нису значајно зависиле од генотипа *ABCB1* ( $p = 0,4$ ,  $p = 0,78$ ,  $p = 0,35$ ).

Средња почетна доза пропофола у све три групе генотипа била је 150 мг, средња допунска доза била је 100 мг у све три генотипске групе, укупна средња интраоперативна потрошња пропофола била је незнатно нижа у групи пацијенткиња са патолошким *TT* генотипом, тј. са два мутирана алела у односу на групе са два нормална алела и једним нормалним и једним мутираним алелом (медијана = 250 vs 300 vs 270) (Табела 31).

Табела 31. Потрошња генотипова *ABCB1*

варијабла	<i>ABCB1</i>			<i>p value</i>
	генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)	
<b>Пропофол за увођење у анестезију / мг</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	161,4 ± 36	149,3 ± 42	143 ± 45,6	<i>p</i> = 0,4 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	150 (120–200)	150 (120–200)	150 (120–200)	
<b>Додатна доза пропофола за одржавање анестезије / мг</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	138,2±51	132,2±50,3	126,9±45,5	<i>p</i> = 0,78 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	100 (100–200)	100 (100–200)	100 (100–150)	
<b>Пропофол укупна интраоперативна потрошња / мг</b>				
<i>mean</i> ± <i>SD</i>	299,5 ± 62,4	281,6 ± 73,8	270 ± 76,3	<i>p</i> = 0,35 <i>ns</i>
<i>median</i> ( <i>IQR</i> )	300 (250-350)	270 (230-330)	250 (230-300)	

*p* (*Kruskal-Wallis*)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Почетна доза пропофола била је у безначајној корелацији са узрастом пацијенткиња са *CC* генотипом ( $p = 0,18$ ), а значајно у корелацији са узрастом пацијенткиња са *CT* и *TT* генотиповима гена *ABCB1* ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,047$ ). Ове две корелације су негативне, што сугерише на то да је са повећањем старости пацијенткиња које носе два комбинована алела и два мутирана алела за ген *ABCB1* доза примењеног пропофола била мања ( $r = 0,462$ ,  $r = 0,417$ , следствено).

Додатна доза пропофола била је у безначајној корелацији са годинама пацијенткиња са *CC* и *CT* генотипом ( $p = 0,56$ ,  $p = 0,26$  доследно), а у значајној са годинама пацијенткиња са *TT* генотипом за ген *ABCB1* ( $r = -0,552$ ,  $p = 0,006$ ). Додатна доза пропофола била је нижа код старијих пацијената са патолошким *TT* генотипом и обрнуто.

Укупна доза пропофола била је у безначајној корелацији са годинама пацијенткиња са *CC* генотипом ( $p = 0,25$ ) и у значајној са годинама пацијенткиња са *CT* и *TT* генотиповима гена *ABCB1* ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,0028$ ). Ове две корелације су негативне, што сугерише да је

интравенозна потрошња пропофола била нижа код старијих пацијенткиња које су носиоци два комбинована алела и два мутирана алела за ген *ABCB1*, и обрнуто ( $r_o = -0,369$ ,  $r_o = -0,594$ ) (Табела 32).

**Табела 32. Корелација између потрошње пропофола и старости пацијенткиња са генотиповима *ABCB1***

Корелација	Спирман ( $r_o$ )	$p$
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	- 0,298	0,18 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	- 0,462	0,001 <i>sig</i>
генотип <i>TT</i>	- 0,417	0,047 <i>sig</i>
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	- 0,129	0,56 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	- 0,17	0,26 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>	- 0,552	0,006 <i>sig</i>
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	- 0,256	0,25 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	- 0,369	0,013 <i>sig</i>
генотип <i>TT</i>	- 0,594	0,0028 <i>sig</i>

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Препоручене дозе пропофола нису у значајној корелацији са *BMI* пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом гена *ABCB1* (Табела 33).

**Табела 33.** Корелација између потрошње пропофола и *BMI* пацијенткиња са генотиповима *ABCB1*

Корелација	Спирман ( <i>ro</i> )	<i>p</i>
<b>Почетна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	0,26	0,25 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	0,038	0,8 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>	0,25	0,24 <i>ns</i>
<b>Додатна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	0,61	0,25 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	0,046	0,76 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>	0,125	0,57 <i>ns</i>
<b>Укупна доза пропофола</b>		
генотип <i>CC</i>	0,27	0,22 <i>ns</i>
генотип <i>CT</i>	0,09	0,55 <i>ns</i>
генотип <i>TT</i>	0,2	0,35 <i>ns</i>

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

**Табела 34.** приказује средње вредности параметра *RE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCB1*.

**Табела 35.** приказује просечне вредности параметра *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са генотипом *CC*, *CT* и *TT* за ген *ABCB1*.

**Табела 34. Средње вредности параметра *RE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCBI***

	<i>RE</i>	<i>ABCBI</i>		
		генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)
<b>будна</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	97,45 ± 1,2	96,64 ± 1,4 <i>p</i> = 0,06 <i>ns</i>	97,17 ± 1,4
<b>време у индукцији</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	92,09 ± 1,97	91,73 ± 1,99 <i>p</i> = 0,38 <i>ns</i>	91,26 ± 2,0
<b>губитак свести</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	55,18 ± 7,98	54,98 ± 7,7 <i>p</i> = 0,285 <i>ns</i>	58,04 ± 7,9
<b>пре интубације</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	36,73 ± 5,9	36,31 ± 6,4 <i>p</i> = 0,3 <i>ns</i>	38,78 ± 6,2
<b>1 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	35,54 ± 6,1	35,0 ± 6,1 <i>p</i> = 0,23 <i>ns</i>	37,69 ± 6,3
<b>3 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	37,82 ± 5,9	37,44 ± 6,2 <i>p</i> = 0,27 <i>ns</i>	40,0 ± 6,3
<b>5 мин. после</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	36,59 ± 6,1	36,27 ± 6,2 <i>p</i> = 0,25 <i>ns</i>	38,87 ± 6,3
<b>пред инцизију</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	39,54 ± 6,1	39,47 ± 6,2 <i>p</i> = 0,28 <i>ns</i>	41,87 ± 6,99
<b>1 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	35,54 ± 6,1	35,16 ± 6,2 <i>p</i> = 0,27 <i>ns</i>	37,69 ± 6,3
<b>3 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	36,64 ± 6,2	36,27 ± 6,2 <i>P</i> = 0,3 <i>ns</i>	38,69 ± 6,2
<b>5 мин. после инцизије</b>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> <i>p value</i>	37,50 ± 6,1	37,16 ± 6,2 <i>p</i> =0,27 <i>ns</i>	39,69 ± 6,3

*p* (Analysis of Variance)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

Табела 35. Средње вредности параметра *SE* у неколико анализираних временских тачака код пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCBI*

	SE	ABCBI		
		генотип <i>CC</i> ( <i>n</i> = 22)	генотип <i>CT</i> ( <i>n</i> = 45)	генотип <i>TT</i> ( <i>n</i> = 23)
будна	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	87,0 ± 1,7	87,09 ± 1,9	87,04 ± 1,9
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,98 ns	
време у индукцији	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	84,09 ± 1,9	83,73 ± 1,99	83,26 ± 2,0
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,38 ns	
губитак свести	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	49,04 ± 7,4	48,69 ± 7,1	51,09 ± 7,5
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,43 ns	
пре интубације	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,23 ± 5,2	33,62 ± 5,4	35,65 ± 5,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,34 ns	
1 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	32,54 ± 5,1	31,56 ± 5,5	33,61 ± 5,4
	<i>p value</i>		<i>P</i> = 0,33 ns	
3 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	35,65 ± 4,9	35,44 ± 5,5	37,65 ± 3,6
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,28 ns	
5 мин. после	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	35,64 ± 4,9	34,47 ± 5,4	36,87 ± 5,5
	<i>p value</i>		<i>P</i> = 0,22 ns	
пред инцизију	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,91 ± 4,6	37,67 ± 5,5	40,04 ± 5,5
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,2 ns	
1 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	33,54 ± 5,1	32,84 ± 5,4	34,83 ± 5,6
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,36 ns	
3 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	34,59 ± 5,01	33,62 ± 5,3	35,74 ± 5,5
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,298 ns	
5 мин. после инцизије	<i>mean</i> ± <i>SD</i>	37,5 ± 4,9	36,82 ± 5,5	38,78 ± 5,4
	<i>p value</i>		<i>p</i> = 0,3	

*p* (Analysis of Variance)

*CC* – хомозиготи са два нормална алела

*CT* – хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом

*TT* – хомозиготи са два мутирана алела

## 8. ДИСКУСИЈА

Интериндивидуална варијабилност у одговору на лек је врло честа и зависи од клиничких, животних услова, социјалних и генетских фактора.<sup>2</sup> Прве три групе укључују клиничко стање пацијента, старост, коморбидитет и друга стања која утичу на његову интеракцију са леком. Генетски фактори засновани су на генетској основи сваког појединца од које зависе апсорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање лека. Фармакогенетика генерално одређује варијације једног гена или неколико гена који утичу на експресију одговора на лек, док фармакогеномика показује промене у одговору лека због мултигених варијација које покривају читав геном.<sup>1</sup> Процењује се да је 47–61% свих локуса ДНК (одговарајућих структурних гена) који кодирају протеине полиморфно. Као резултат, мутације гена могу потенцијално утицати на индивидуални одговор на лекове, што је уобичајени биолошки феномен.<sup>3</sup>

Пропофол (*2,6-diisopropylphenol*) је најпопуларнији интравенски анестетик који се користи у савременој медицини. Његова употреба у клиничкој пракси је велика због брзог деловања, релативно ниске токсичности и брзог опоравка пацијената са минималним нежељеним ефектима, чак и након дужег периода анестезије. Пропофол је доступан само за интравенску примену током опште анестезије, као и за пружање умерене до дубоке седације. Има брз почетак деловања. Буђење након једне болус дозе је врло кратко због кратког почетног периода дистрибуције (2–8 минута). Клиренс пропофола премашује хепатични проток крви, што подразумева и његов екстрахепатични метаболизам. Метаболити пропофола се примарно излучују урином.<sup>4,5</sup> Главни кардиоваскуларни ефекат пропофола је смањење артеријског крвног притиска услед смањења системског васкуларног отпора (инхибиција симпатичке вазоконстрикторне активности), предоптерећења и контрактилности срца. Делује на респираторни систем као изражени респираторни депресив са могућношћу изазивања апнеје након индукционе дозе. Смањује церебрални проток крви и интракранијални притисак. Индукција у општој анестезији са пропофолом настаје услед инхибиције неуротрансмисије посредоване *GABA<sub>A</sub>* рецепторима.<sup>5</sup>

Већина пропофола (око 70%) метаболише се у пропофол глукуронид, за који је одговоран ензим *UDP*-глукуронозилтрансфераза, кодиран геном *UGT1A9* (породица *UDP*-глукуронозилтрансфераза 1, полипептид *A9*, *MIM* 606434), М. Алтернативни пут биотрансформације пропофола (приближно 29%) јавља се под дејством ензима кодираних



генима *CYP2B6* (MIM 123930) и *CYP2C9* (MIM 601130), као и *SULT1A* (MIM 171150) и *NQO1* (MIM 125860).<sup>12,53</sup>

Претходна научна истраживања сугерисала су везу између различитих одговора пацијената на пропофол у општој анестезији и полиморфизма гена који су укључени у његов метаболизам.<sup>12</sup>

Циљ овог истраживања био је да се утврди да ли појединачни нуклеотидни полиморфизам (*SNP*) гена *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1*, односно њихове утврђене варијације (хомозиготни и хетерозиготни) утичу на време индукције, дозе пропофола и време буђења, као и на нежељене ефекте анестезије.

Студија је изведена да би се утврдила варијабилност одговора на пропофол као резултат генетских информација сваког организма посебно. Претходна истраживања су показала да ген *CYP2B6* игра кључну улогу у биотрансформацији неких клинички важних лекова, укључујући пропофол кроз синтезу ензима који учествују у његовом метаболизму. Ген *GABRE* је одговоран за синтезу протеина који модулирају инхибиторну неуротрансмисију преко *GABA<sub>A</sub>* рецептора у различитим регионима централног нервног система, док ген *ABCB1* кодира трансмембранске протеине који играју важну улогу у одржавању баријере и заштити мозга од накупљања токсичних компонената.

Кроз овај скуп тестираних гена покушали смо да одговоримо на питање да ли ће пацијенти са различитим генотиповима показати разлику у одговору на примењену дозу пропофола, која ће се манифестовати у разликама у одређеним параметрима као што су: време индукције, време ентропије, време под анестезијом, време буђења и присуство одређених нежељених ефеката пропофола (мучнина, повраћање и продужена седација). Међутим, у добијеним резултатима ни за један од испитиваних генотипова горе наведених гена нисмо пронашли корелацију са наведеним клиничким параметрима које смо испитивали. Ово је можда због мале групе испитаника, дизајна студије, али и чињенице да је метаболизам пропофола, а самим тим и његови клинички ефекти и нежељени ефекти, много сложенији и да зависи од многих других фактора који немају основу у генетици (стање пацијената, старост, коморбидитети, пол итд.).

Једина разлика која је била значајна у нашој студији била је корелација између старости пацијенткиња и потребе за пропофолом. Старије пацијенткиње су захтевале мању дозу лека да би се постигла одговарајућа анестезија.<sup>70,71</sup> То су приметили и други аутори. *Schüttler* и

*Ihmsen* су показали да су концентрације пропофола у крви биле значајно веће код старијих него код младих особа због смањеног минутног волумена и протока крви у јетри у старијој популацији.<sup>72</sup> Међутим, минутни волумен и проток крви у јетри се не смањују код свих старијих пацијената и разликују се појединачно, а на чињеницу да су пацијенти једноставно старији не може утицати ни један други фактор који мења фармакокинетику пропофола.<sup>73</sup> Закључено је да дозе анестезије потребне за постизање истог стања анестезије код старијих пацијената могу бити и до половине ниже од оних потребних за млађе пацијенте.<sup>70</sup> Аутори верују да су нижи захтеви за анестезијом старијих особа последица промена у кардиоваскуларним, респираторним, хепатичним и бубрежним функцијама које се јављају са старењем. Према овим ауторима, међутим, примарни узрок различитих анестетичких ефеката лежи у централном нервном систему. Томе у прилог говори чињеница да се учесталост делиријума и постоперативне когнитивне дисфункције након опште анестезије и седације повећава код старијих пацијената који показују типично старење, дефинисано кроз анатомске и физиолошке промене које се јављају у мозгу са годинама. Стога би требало више пажње посветити мозгу и томе како типично старење мозга утиче на потребе анестезије и повећану подложност когнитивном оштећењу. Ови налази имају важне импликације на клиничко праћење и управљање општом анестезијом код старијих пацијената. Повећана вероватноћа предозирања код старијих пацијената сугерише да дозирање анестетика без употребе индекса дубине анестезије на основу ЕЕГ-а може изложити старије пацијенте већим дозама анестетика него што је неопходно за постизање губитка свести и оптималне опште анестезије.<sup>70,74,75,76</sup>

Старост, тежина, висина и индекс телесне масе (*BMI*), као и истовремена примена других анестетика и лекова, такође играју важну улогу у деловању пропофола. Логично би било да пацијенти са вишком масног ткива (гојазни болесници) захтевају већу дозу пропофола за оптималну анестезију јер је овај лек изразито липофилни, односно везује се за масно ткиво, па је расположива фракција која ће доћи до мозга мања.<sup>77,78</sup>

Индукциона доза пропофола код здравих одраслих пацијената – испитаника била је 2–2,5 мг/кг, али је варијала због различитих фактора код сваког пацијента, као што су старост, пол, индекс телесне масе, али, пре свега, од преоперативних нивоа албумина у крви, као и од истовремено примењених лекова.<sup>79</sup> Етничка припадност такође је имала утицаја на концентрације доза потребних за индукцију и индукцију пропофола. У нашој студији

пронашли смо негативну корелацију са годинама, али не можемо упоредити резултате у погледу нивоа албумина, а посебно са утицајем других лекова због високог процента коморбидитета код наших испитаника.<sup>80</sup>

Полне разлике (мушкарци – жене) утичу на деловање пропофола тако што утичу на његову разградњу и брзину стварања метаболита, укључујући глукурониде, путем гена чија је експресија повезана са полом.<sup>81</sup>

Клинички је описано да је женама потребна већа доза пропофола него мушкарцима да би одржале сличан ниво опште анестезије измерене *BIS*-ом или ентропијом.<sup>82,83</sup> Такође је показано да се концентрације пропофола брже смањују код жена него код мушкараца, тако да се жене теже буде из анестезије. Према Ирени Лориан, Марији Линдкуист и сар. ово је због бржег метаболизма пропофола код жена путем глукуронидације и повећане синтезе 4-ОХП.<sup>81</sup>

Полне разлике у елиминацији метаболита такође могу допринети укупним уоченим разликама. Полне разлике су откривене у формирању метаболита пропофола, што се манифестовало значајно вишим нивоима ових метаболита у плазми код пацијенткиња. Стога, резултати указују на значајан допринос пола степену глукуронидације и хидроксилације овог лека током анестезије. Неопходна су даља истраживања како би се разјаснио клинички утицај ових налаза.<sup>82</sup>

Сматра се да је биспектрални индекс или ниво свести мерен ентропијом повезан са нивоом пропофола у плазми. Међутим, резултати су показали полне разлике у стварању хидрокси- и глукуро-коњугата пропофола. Полне разлике у стварању метаболита пропофола (укључујући глукурониде) могу допринети ефекту пропофола у односу на пол.<sup>84</sup> Клинички је описано да су женама потребне веће дозе пропофола од мушкараца да би одржавале сличне нивое пропофола током опште анестезије мерене *BIS*-ом или ентропијом.<sup>85</sup> Показано је да су жене свесније током рутинске анестезије и да код њих постоји повећана инциденција постоперативних нежељених ефеката.<sup>23,25,86,87</sup>

У нашој студији нисмо могли да испитамо полне разлике у осетљивости на пропофол из простог разлога што је цела наша студијска група, због природе интервенције, укључивала само испитанице. Добро је позната чињеница да су жене осетљивије на пропофол, што се може тумачити и хормонским статусом.<sup>88</sup> У том контексту су и резултати студија у којима

нису утврђени ефекти полиморфизама *UGT1A9* или *CYP2B6* на међуполне разлике у фармакокинетици овог лека.<sup>74</sup>

Такође, *Iohom* и сар. су утврдили да је фармакодинамички параметар „време за постизање биспектралног индекса < 70“ или „време до отварања ока“ који се односи на пол повезан са генотипом гена *GABRE* и геном одговорним за кодирање рецептора *GABAA* (рецептор  $\gamma$ -амино-бутерне киселине А), али да утичу и други фармакокинетички параметри везани за ген *CYP2B6*.<sup>89</sup> У студији на 150 пацијената који су примали стандардну дозу анестетика, карактеристике индукције пропофола разликовале су се према полу, тако да је код мушкараца време буђења било дуже. Време губитка вербалног контакта и време до бисекталног индекса <70 варијало је између 6,6 и 4,3 пута, према полу. Клиренс је варирао од 9,1 до 55,8 мл/мин/кг. Учесталости генотипа *CYP2B6* 1459 Ц> Т (r487С) биле су Т/Т 1%, Т С 22% и С / С 67%. Три највећа хаплотипа *CYP2B6* (*R487С*, *K2662R* и *Q172H* варијанте) нису била значајно повезана са временом до отварања ока. Понашање је било слично и код 487С и 487Р /Р генотипова. Није било статистички значајне корелације између четири главна хаплотипа испитиваних варијанти *GABRE* и посматраног времена индукције у анестезији. Већа варијабилност међу пацијентима различитог пола постојала је у дози пропофола потребној за постизање бисекторског индекса <70, у системском клиренсу пропофола и у времену отварања ока након буђења. Чини се да уобичајене разлике између хаплотипова гена *CYP2B6* и *GABRE* нису одговорне за већину уочених разлика између пацијената супротног пола.<sup>89,90</sup>

## 8.1 Полиморфизам *CYP2B6* гена

Често су испитивани генетски полиморфизам гена *CYP2B6* (цитокром P450 2B6) и његов однос према етничкој припадности, полу и генотиповима. *CYP2B6* је један од најпознатијих полиморфних гена цитокрома P450 код људи. Тренутно је познато да има 30 дефинисаних алела са преко 100 описаних полиморфизама. Цитохромски ензими учествују у метаболизму готово свих лекова који се користе у анестезиологији. Полиморфна природа гена цитокрома P450 (*CYP2B6*) у великој мери утиче на индивидуални одговор на лек и могућност нежељених реакција. Илић и сар. налазе велике међуиндивидуалне разлике између појединаца различите старости, пола или етничке припадности.<sup>80</sup> Међутим, аутори закључују да њихови подаци не указују на могућност клинички значајних разлика у односу на пол код присутних полиморфизама гена *CYP2B6* или да њихове методе нису биле довољно осетљиве да открију тако мале разлике. Етничке разлике у активности *CYP2B6* такође су примећене приликом испитивања микросома јетре код људи. У овој студији није утврђена повезаност између генотипова *CYP2B6* и група различитих полова или етничких група. Раније је сугерисано да могући узрок етничких разлика у активности *CYP2B6* могу бити разлике у генотипској учесталости. Сматрало се да се разлике у алелној учесталости могу делимично објаснити разликама међу етничким групама које су уочене у односу на микросомалну активност јетре. Варијабилност активности *CYP2B6* и исказивање разлика могу зависити од комбинације полиморфизама присутних код појединца. Међутим, како нису пронађене интеракције између генотипа и етничке припадности, није било директних доказа који указују на то да постоје разлике у генотипским ефектима између различитих етничких група. Промене у активности гена *CYP2B6* могу довести до разлика у системској изложености лековима који се метаболизују *CYP2B6*, што доводи до варијација у терапијским и токсичним одговорима на ове лекове у одређеним популацијама. С обзиром на чињеницу да је ово истраживање упоређивало испитанике различитог расног порекла (белоамерички и афроамерички), није изненађујуће што у нашој студији не постоје разлике у резултатима добијеним за испитанице македонског и албанског порекла, које су међусобно сличније и између којих нема расних разлика.<sup>80</sup>

Ефекти генотипова гена *CYP2B6* A785G на стопу елиминације пропофола у старијој популацији пацијената такође су проучавани у раду Eugene A.<sup>74</sup> Ова анализа открила је да су пацијенти са алелом *CYP2B6* AA и AG елиминисали пропофол брзином  $CL_{AA} \_ AG = 9,1$

мл/кг/мин. док су пацијенти са *GG* алелом елиминисали пропофол брзином  $CL_{GG} = 24,2$  мл/кг/мин. Клиничке опасности предозирања пропофолом код старијих особа, без обзира на генотип *CYP2B6*, описане су у извештају случаја који су објавили *Yonekura* и сарадници у децембру 2016.<sup>91</sup> У овом случају, аутори су дефинисали одређене генотипове *CYP2B6* и *UGT1A9* као предиспонирајуће факторе код 71-годишњег пацијента који је доживео тросатно одложено буђење из анестезије. У ретроспективној анализи која је обухватала 17540 пацијената, од којих је било 4033 старости изнад 65 година, пацијенти старији од 70 година развили су повећану хипертензију зависно од дозе пропофола. Надаље, студија коју је спровео *Mikstacki* и његови сарадници објавила је да су варијације гена *CYP2B6* као и индекс телесне масе (*BMI*) повезани са брзином метаболисања пропофола и да утичу на оптимизацију анестезије.<sup>82,92</sup>

Једнонуклеотидни полиморфизми (*СНП*) у *UGT1A9* и *CYP2B6* могу допринети интериндивидуалној варијабилности у брзини стварања метаболита пропофола.

У нашим резултатима нисмо пронашли разлике између различитих генотипова гена *CYP2B6* и стопе ентропије, као ни времена индукције и времена буђења, што је сагласно са подацима других аутора.<sup>93</sup>

Иако *in vitro* студије сугеришу утицај неких полиморфизама *UGT1A9* или *CYP2B6* гена на активност ензима који учествују у метаболизму пропофола, нису запажене индивидуалне разлике у фармакокинетикама пропофола.<sup>94,95,96,97</sup> Ово је у складу са нашим резултатима, као и резултатима Јохом и сар., где није пронађена веза између генотипова *CYP2B6* и *GABRE* и клиренса пропофола.<sup>58</sup>

У нашим студијама испитали смо корелацију између гена генотипа *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* са најчешћим нежељеним ефектима пропофола, мучнином, повраћањем и нежељеном продуженом седацијом. Карактеристично је да нема разлике између процената нежељеног ефекта и припадности пацијената одређеним генотиповима испитиваних гена. У доступној литератури још увек није тачно дефинисано да ли су метаболити пропофола повезани са нежељеним ефектима лека, односно који су ензими и продукти присутних полиморфизама гена одговорни за настанак нежељених ефеката пропофола.<sup>98,99</sup> Може се претпоставити да би такви нежељени ефекти били појачани код анестезије пацијената без мерења *BIS*-а или ентропије. Односно, неки пацијенти би били непотребно изложени дози пропофола различитој (већој) од оне која је потребна за добијање *BIS*-а <70, поготову ако

имају хипотензију, брадикардију, уз могући настанак продужене седације, појаве мучнине као и повраћања у раном постоперативном периоду.

Још једна слабост разматраних студија сличних нашој, лежи у великом броју анестетика и других лекова које пацијенти добијају током оперативног периода. Најважнији од њих су опијатни аналгетици, за које је познато да су повезани са постоперативном мучнином и повраћањем, као и са продуженом седацијом у раном постоперативном периоду.<sup>100,101</sup>

## 8.2 Полиморфизам *GABRE* гена

Подјединица епсилон рецептора гама аминок-бутерне киселине *GABRE* је протеин кодиран *GABRE* геном. Овај ген се налази на Хq28 месту врха Х хромозома у скупу гена који кодирају алфа 3, бета 4 и тетра подјединице истог рецептора.<sup>56</sup> Многи интравенски анестетички агенси испољавају своје ефекте повећањем активности *GABA* инхибиторних *GABAA* рецептора. Ови рецептори се налазе на отворима јонских канала и састоје се од пет подјединица. Постоји шест подтипова овог рецептора (*GABAA* са  $\alpha$ ,  $\beta$  и другим подјединицама). Активација *GABAA* рецептора доводи до постсинаптичке хиперполаризације, инхибиције ћелијске мембране, инхибиције постсинаптичких потенцијала, што заједно доводи до смањења нервне активности. Значајан део хипнотичког ефекта пропофола настаје његовим везивањем за  $\beta$ -подјединице *GABAA* рецептора у хипокампусу и префронталном кортексу, као и инхибицијом ослобађања ацетилхолина.<sup>102</sup> Ово је најважнији механизам којим делује пропофол, али постоје и други, код којих је посредовање у инхибицији *NMDA* рецептора најважније.

Ген *GABRE* има четири полиморфне варијације. Присутни су подаци из литературе који се односе на утицај гена *GABRE* на време индукције у анестезији, време до БИС <70 и време до одговора на стимулацију, али нису показали статистички значајну корелацију између четири полиморфне варијације гена *GABRE* и ових параметара, мада се не може искључити утицај овог гена на анестезију пропофолом.<sup>12,58</sup> Добијени подаци у овој студији, такође, указују да не постоји значајна корелација између *GABRE* генотипова и испитиваних параметара.

Мутација гена *GABRA1* доводи до стварања абнормалне  $\alpha 1$ -подјединице, која смањује функцију *GABA<sub>A</sub>* рецептора. *GABA<sub>A</sub>1* рецептори који садрже абнормалну подјединицу цепају се пре него што дођу до ћелијске мембране. Мутација *G*-то-*A* у *rs2279020* у *GABA<sub>A</sub>1* може променити фармаколошка својства рецептора променом састава и распореда подјединица. У анестезији пропофолом, мали *A*-алели *rs2279020* у *GABA<sub>A</sub>* могу изазвати јачу инхибицију у мозгу, што се види кроз ентропију код пацијената након губитка свести.<sup>103</sup> Овај резултат значајно подржава улогу *GABA<sub>A</sub>1* у осетљивости на анестезију пропофолом. Поред тога, мутација рецептора *GABA<sub>A</sub>1* (*rs2279020*) такође доприноси различитим ефектима пропофола на крвни притисак. Учесталост откривених генотипова за *GABRA1* (*rs2279020* анализа *ID C\_\_15966883\_10*) износила је 38,0% за *GG*, 42,0% за *AG* и 20,0% за *AA*. Наши резултати показују да је учесталост ових полиморфизама код наших пацијенткиња слична оној у другим популационим студијама. У нашој студији пронашли смо разлике између доза пропофола датих пацијенткињама са различитим генотиповима проучаваног полиморфизма. У случају полиморфизма *GABRE*, овај тренд је много интензивнији него у генетском тренду *CYP2B6*, али и даље статистички безначајан, што је по нашем мишљењу због броја укључених пацијената.

### 8.3 Полиморфизам *ABCB1* гена

*ABCB1* (*MDR1*, *P*-гликопротеин) је први идентификовани и најбоље окарактерисани ген из породице *ABC* транспортера. Овај ген кодира трансмембрански протеин који посредује у *ATP*-зависном транспорту различитих молекула. *P*-гликопротеин је „чувар“ мозга. Присутан је на луминалној површини капиларних ендотелних ћелија крвно-моздане баријере (*BBB*). Омогућава транспорт токсичних једињења из мозга. Полиморфизам појединачних нуклеотида (*SNPs*) *C3435T* на егзону 26 један је од преко 100 полиморфних варијанти овог гена које су до данас откривене. Овај полиморфизам корелира са измењеним нивоима експресије *P*-гликопротеина, мењајући одговор на лек у клиничким условима. Наши резултати показују да варијанта *ABCB1*(*c.3435C>T*) нема утицаја на клиничке параметре код наших пацијенткиња које су подвргнуте анестезији пропофолом. Иако постоје ограничене информације о утицају ове варијанте на анестезију пропофолом, наши налази су у складу са резултатима које су објавили *Zakerska-Banaszak* и сарадници, који



нису нашли значајну статистичку разлику између ефекта пропофола и генетских варијаната *ABCBI*.<sup>104</sup>

#### **8.4 Клиничке импликације и будући правци**

Широк спектар могућих анестезиолошких поступака у периоперативном периоду доводи до низа изазова у погледу избора лекова за оптимизацију терапијског ефекта и смањења ризика од нежељених ефеката. Хетерогеност у одговорима пацијената на фармаколошки приступ приписује се разликама у факторима који укључују старост, пол, расу, тежину, индекс телесне масе, статус болести, истовремену употребу лекова, као и генетским факторима. Постгеномска ера након секвенцирања човеког генома доводи до значајног напретка у разумевању хумане генетике, а технолошки напредак обликовао је поља фармакогенетике (проучавање утицаја појединачних гена на метаболизам и одговор на лекове) и фармакогеномике (проучавање ефеката многих гена, као и интеракције ген-ген и ген-околина). Свеобухватно разумевање фармакологије, као и примена одговарајуће дозе и избор начина давања лека, кључни су за појачање терапијске ефикасности и смањење нежељених ефеката током периоперативног периода. Персонализација периоперативне фармакотерапије захтева испитивање генетских варијација које утичу на апсорпцију, транспорт, метаболизам и фармакодинамичку сврху лека.

Упркос растућим доказима о клиничкој вредности генетске фармакотерапије, фармакогенетски тестови нису лако усвојени у клиничкој пракси. Чести супротстављени резултати између студија отежавају укључивање фармакогенетике у клиничку терапију. Остале препреке у примени генетских тестирања у клиничкој терапији су слаб приступ периоперативном генетском тестирању, као и одсуство стручних рецензија како би се олакшао пренос теорије у праксу.<sup>34</sup>

Генетска фармакологија је интегрисана у систем избора лека и пружа информације прикупљене из фармакогенетике које помажу у прописивању одговарајуће дозе лека за сваког пацијента појединачно.<sup>30</sup>

Неке установе омогућавају пацијентима да се подвргну генетском тестирању, на основу листе генетских маркера, преко које се види како се метаболишу одређени лекови са јаким

дејством. Ове информације биће доступне уколико је потребно да се пацијенту ординира било који од ових посебних лекова током његовог живота.<sup>33</sup>

Иако је још увек рано предвиђати непосредне импликације фармакогенетике и фармакогенетских дијагностичких тестова, посебно у рутинској пракси анестезиолога, напредак у геномици сигурно ће идентификовати који *SNP* или хаплотипови ће имати утицаја.<sup>6</sup>

Специфична истраживања укључују развој лекова за примену у анестезији на основу изучавања гена и њихових полиморфизама, који су одговорни за синтезу протеина укључених у метаболизам, транспорт и место везивања/деловања лека.

Иако релације између полиморфизма једног нуклеотида (*SNP*) и других полиморфизама и клиничких фенотипова терапијског одговора нису увек јасне и једнозначне, таква испитивања могу бити од великог интереса за будући приступ анестезији, где знање о генетским варијацијама може смањити ризик од периперативних нежељених догађаја.

Све већа употреба електронских медицинских података пружа нове могућности за напредак у пољу фармакогенетике.

Општи анестетици су лекови који су у свакодневној клиничкој пракси повезани са великом интериндивидуалном варијабилношћу. Таква варијабилност у анестезиологији и данас се сматра правилом, а не изузетком. Историјски гледано, разлике су приписиване факторима као што су разлике у полу, старости, нутритивном статусу, коморбидитетима и већ постојећим болестима, интеракцијама лекова и врсти хируршког поступка. Међутим, сви ови фактори нису били довољни да објасне високу варијабилност. Због тога се може сигурно закључити да генетски фактори, између осталог (тачније, у комбинацији са свим осталим), играју значајну улогу у уоченој разлици. Генетске варијанте несумњиво утичу на одговор на анестетичке лекове до те мере да могу имати клинички релевантне импликације, не само на њихову ефикасност, већ и на сигурносни профил лека и укупан успех анестезиолошких поступака. Ако се томе дода чињеница да општи анестетици имају врло уски терапијски опсег, јасно се уочава потреба за увођењем метода, поступака и протокола за индивидуализацију режима лечења ради постизања и одржавања опште анестезије.

Тренутно не постоје клинички релевантне смернице у области анестезиологије за индивидуализацију употребе општих анестетика на основу спроведених фармакогенетских анализа биолошког материјала код пацијената. Фармакогенетика нуди јединствену прилику

– заменом приступа “*one size fits all*” и преласком на строго индивидуализовану и прилагођену примену лекова у анестезији.

Последњих година повећало се интересовање за истраживања у овој области. Наиме, у студијама за идентификацију гена кандидата, варијанте гена *CYP2B6*, *GABRA1* и *ABCB1* идентификоване су као највероватнији, до сада откривени, генетски фактори, који имају утицај на фармакокинетику и клинички одговор на пропофол. Међутим, објављене су студије у којима није пронађена корелација између мутација ових гена и варијабилности одговора на пропофол. Недостатак коначних и потврдних података вероватно одражава слабост приступног гена кандидата, док многи други генетски фактори могу деловати истовремено, али морају се узети у обзир практичне препреке и потешкоће у спровођењу ‘*genome wide association*’ студије која би дала много тачније одговоре. Такође, до данас није објављена ниједна студија у којој су изведени практични закључци у вези са повезаношћу одређеног генотипа/фенотипа са строгим клиничком препоруком о томе како треба индивидуализовати (прилагодити) дозу анестетика, како прилагодити трајање давања и када треба размотрити примену алтернативе, засноване на генетском профилу појединачног пацијента.

## 9. ЗАКЉУЧАК

- Према дистрибуцији три генотипа гена *CYP2B6*, *GG* генотип, који се састојао од два нормална алела, био је присутан код 58,9% пацијенткиња; *GT* генотип, који се састојао од једног нормалног и једног патолошког алела, имао је учесталост од 35,6%; а *TT* генотип, хомозиготни са два мутирана алела, имао је најмању учесталост од 5,6%.
- Расподелу три генотипа гена *GABRA1*, *AA* (хомозиготни са два нормална алела), *AG* (хетерозиготни са једним нормалним и једним мутираним алелом) и *GG* (два мутирана алела) откривени су код 20%, 42,2% и 37,8% пацијенткиња.
- У дистрибуцији три генотипа гена *ABCB1*, најчешћи генотип био је *CT*, док су сличну преваленцију имали генотипови *TT* и *CC*, 25,6 % и 24,4%.
- Статистичка анализа није потврдила значајан утицај националности пацијенткиња на експресију три генотипа гена *CYP2B6*.
- Генетски полиморфизам *CYP2B6* није имао значајног утицаја на трајање индукције, време до постизања вредности ентропије од 40–60, као и време буђења.
- Укупна доза пропофола била је у негативној корелацији са годинама пацијенткиња са хомозиготним нормалним *GG* генотипом за ген *CYP2B6*.
- Генетски полиморфизам *CYP2B6* није имао значајан утицај на појаву нежељених ефеката.

- У три групе генотипа *GABRA1*, жене македонске националности су најчешће биле са хомозиготним генотипом *GG*, а жене албанске националности са хетерозиготним генотипом *AG*.
- Генски полиморфизам *GABRA1* није имао значајног утицаја на дужину трајања индукције, време до постизања вредности ентропије од 40–60 као и на време буђења.
- Анализа утицаја полиморфизма гена *GABRA1* на појаву нежељених ефеката показала је да пацијенткиње са нормалним генотипом *AA* нису имале мучнину и повраћање.
- У генотипској *AG* групи *GABRA1* гена потврђена је значајна негативна корелација између потрошње пропофола и старости пацијенткиња; корелације су негативне, што указује да се код пацијенткиња које носе два комбинована алела за ген *GABRA1* са старашћу смањује иницијална, додатна и укупна доза пропофола.
- Код жена македонске националности најзаступљенији је био *CC* генотип за ген *ABCB1*, док је код жена албанске националности процентуално био најчешће заступљен *CT* генотип.
- Није пронађена значајна разлика између пацијенткиња са *CC*, *CT* и *TT* генотипом за ген *ABCB1*, у погледу времена трајања индукције, времена до постизања адекватне вредности ентропије, као и времена буђења из анестезије.
- Мучнина и повраћање су били нешто чешћи код пацијенткиња које су биле хетерозиготи са једним нормалним и једним мутираним алелом за *ABCB1*.

- Укупна доза пропофола била је значајно смањена код старијих пацијенткиња које су носиле два комбинована алела (*CT*) и два мутирана алела (*TT*) за ген *ABCB1*.

## **КРАЈЊИ ЗАКЉУЧАК**

Потенцијални утицај варијанти *CYP2B6*, *GABRA1* и *ABCB1* гена на фармакодинамику пропофола код абдоминалних хистеректомија указује да су неопходна фармакогенетска испитивања на већем броју гена у форми проспективних клиничких истраживања на великом броју пацијенткиња како би се утврдила корист и исплативост генотипизације у индивидуализацији терапије у анестезиологији.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Maitland-van der Zee A.-H, Klungel, OH, De Boer A. Pharmacogenetics in health-care practice. *Pharm World Sci.* 2004; 26(5):253-255.
2. Behrooz A. Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: Implications for perioperative practice. *Ann Med Surg.* 2015; 4(4):470-4.
3. Ama T, Bounmythavong S, Blaze J, Weismann M, Shirk Marienau M, Nicholson WT. Implications of Pharmacogenomics for Anesthesia Providers. *AANA J.* 2010; 78(5): 393-9.
4. Chidambaran V, Ngamprasertwong P, Vinks AA, Sadhasivam S. Pharmacogenetics and anesthetic drugs. *Curr Clin Pharmacol.* 2012; 7(2):78-101.
5. Morgan GE, Mikhail M S, & Murray MJ. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology, 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill Medical Pub. Division. 2013; 200-202, 622.
6. Landau R, Bollag LA, Kraft JC. Pharmacogenetics and anaesthesia: the value of genetic profiling. *Anaesthesia* 2012; 67: 165–179. doi:10.1111/j.1365-2044.2011.06918.x
7. Kalow W and Gunn DR. The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1957; 120 (2) 203-214.
8. Landau R, Ortner CM, Vuilleumier PH. The impact of genetics and other factors on intra- and post-partum pain. *Curr Anesthesiol Rep* 2013; 3:264–274.
9. Kochova M, Shukarova-Angelovska E, Anastasovska V, Kocheva S, Ilieva G. *Medical Genetics.* Bato and Divajn. Skopje, 2013:10-30
10. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types : induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med.* 1944;79(2):137-158. doi:10.1084/jem.79.2.137
11. Aroke EN, Dungan JR. Pharmacogenetics of Anesthesia: An Integrative Review. *Nurs Res.* 2016; 65(4):318-30. doi: 10.1097/NNR.000000000000164. PMID: 27362518.

12. Mikstacki, A., Skrzypczak-Zielinska, M., Tamowicz, B., Zakerska-Banaszak, O., Szalata, M., Slomski, R., The impact of genetic factors on response to anaesthetics. *Advances in Medical Sciences*. 2013; 58(1):9-14.
13. Lalevic P. *Anesteziologija*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd 1999; 353-354.
14. Joanna M Wierońska, K. Stachowicz, G. Nowak and A. Pilc. *The Loss of Glutamate-GABA Harmony in Anxiety Disorders* (book). Submitted: November 5th 2010 Reviewed: April 5th 2011 Published: August 1st 2011; DOI: 10.5772/19919
15. Mathews GC, Diamond JS. Neuronal glutamate uptake Contributes to GABA synthesis and inhibitory synaptic strength. *J Neurosci*. 2003;23(6):2040-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-06-02040.2003. PMID: 12657662; PMCID: PMC6742021.
16. Liang J, Zhang N, Cagetti E, Houser CR, Olsen RW, Spigelman I. Chronic intermittent ethanol-induced switch of ethanol actions from extrasynaptic to synaptic hippocampal GABAA receptors. *J Neurosci*. 2006; 26(6):1749-1758. doi:10.1523/JNEUROSCI.4702-05.2006
17. Chaudhry FA, Schmitz D, Reimer RJ, et al. Glutamine uptake by neurons: interaction of protons with system a transporters. *J Neurosci*. 2002;22(1):62-72. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-01-00062.2002
18. Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:295-322. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533. PMID: 20055706; PMCID: PMC2904507.
19. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*. 2003; 70(2):83-244. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00087-x. PMID: 12927745.
20. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*. 2009; 56(1):141-8.
21. Rüsç D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1):66. doi: 10.1186/s12871-018-0522-8. PMID: 29902969; PMCID: PMC6003112.
22. Louvet N, Rigouzzo A, Sabourdin N, Constant I. Bispectral index under propofol anesthesia in children: a comparative randomized study between TIVA and TCI. *Paediatr Anaesth*. 2016; 26(9):899-908. doi: 10.1111/pan.12957. PMID: 27461767.



23. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module, *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(2):154-61.
24. Schmidt, G. N.; Bischoff, P.; Standl, T.; Lankeau, G.; Hilbert, M.; Schulte Esch, J. Comparative evaluation of Narcotrend, BIS and classical EEG parameters during induction, maintenance and emergence of a propofol/remifentanyl anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology.* 2004; 98(5):1346-1353.
25. White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg.* 2006;102(1):160-7. doi: 10.1213/01.ane.0000183668.53139.fc. PMID: 16368823.
26. Matsumoto K, Nagahara A, Matsumoto K, et al. Optimization of Deep Sedation with Spontaneous Respiration for Therapeutic Endoscopy Combining Propofol and Bispectral Index Monitoring. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015:282149. doi:10.1155/2015/282149
27. White, Paul F., PhD, MD; Tang, Jun, MD; Romero, Gladys F., MD\*; Wender, Ronald H., MD; Naruse, Robert, MD; Sloninsky, Alexander, MD; Kariger, Robert, MD; A Comparison of State and Response Entropy Versus Bispectral Index Values During the Perioperative Period, *Anesthesia & Analgesia.* 2006; 102(1):160-167.
28. Medical Advisory Secretariat. Bispectral index monitor: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2004; 4(9):1-70.
29. Balci C, Karabkir HS, Kahraman F, Sivaci RG. Comparison of entropy and bispectral index during propofol and fentanyl sedation in monitored anaesthesia care. *The journal of international medical research.* 2009; 37:1336–42.
30. Lindqvist, Marja; Genetic and cognitive aspects on recovery after propofol anaesthesia, Thesis. Publication year: 2015 ISBN: 978-91-7549-663-4
31. Catherijne A. J. Knibbe PharmD, PhD Klaas P. Zuideveld MSc Joost DeJongh PhD Paul F. M. Kuks PharmD, PhD Leon P. H. J. Aarts MD, PhD Meindert Danhof PharmD, PhD; Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: A comparison between propofol 6% and propofol 1%. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2002; 72(6): 670-684.

32. L. L. Asserhøj, H. Mosbech, M. Krøigaard, L. H. Garvey; No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut, *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016; 116(1):77–82.
33. Leslie K, Crankshaw D.P. Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose, *British Journal of Anaesthesia* 1990; 64:734-736.
34. Naguib M, Sari-Kouzel A, Seraj M, el-Gammal M, Gomma M. Induction dose-responses studies with propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*. 1992; 68(3):308-10. doi: 10.1093/bja/68.3.308. PMID: 1547057
35. Harriet M. Bryson, Bret R. Fulton & Diana Faulds. Propofol An Update of its Use in Anaesthesia and Conscious Sedation, *Drugs*. 1995; 50: 513–559 doi:10.2165/00003495-199550030-00008
36. K. O. Pryor, J. C. Root, M. Mehta, E.Stern, H. Pan, R. A. Veselis, D. A. Silbersweig. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115(1):104–113.
37. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 119, Issue 4, October 2017, Pages e48–e55; 24th Annual Meeting of the Chinese Society of Anesthesiology, Published: 28 September 2017
38. Marshall CA, Jones RM, Bajorek PK, Cashman JN. Recovery characteristics using isoflurane or propofol for maintenance of anaesthesia: a double-blind controlled trial. *Anaesthesia*. 1992; 47(6):461-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02265.x. PMID: 1535485.
39. Michael F. Byrne; Nurse-Administered Propofol Sedation Safety Further Confirmed – but Can We Really Allow Our Patients to Drive Afterwards? , *Digestion* 2008; 78:187–189. DOI: 10.1159/000187117
40. Yanghyun Kim , 1 Seomun Choi, 1 Sungwoo Kang, 1 and Boram Park<sup>2</sup>; Propofol Affects Optic Nerve Sheath Diameter less than Sevoflurane during Robotic Surgery in the Steep Trendelenburg Position. *BioMed Research International*. 2019; 2019:5617815
41. Stamatakis EA, Adapa RM, Absalom AR, Menon DK. Changes in Resting Neural Connectivity during Propofol Sedation. *PLoS ONE*. 2010; 5(12): e14224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014224>

42. C. G. Sheahan, D. M. Mathews. Monitoring and delivery of sedation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113(2):37-47.
43. Heron V, Golden C, Blum S, Friedman G, Galiatsatos P, Hilzenrat N, Stein BL, Szilagyi A, Wyse J, Battat R, Cohen A. Endoscopist-Directed Propofol as an Adjunct to Standard Sedation: A Canadian Experience. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020; 3(3):141-144. doi: 10.1093/jcag/gwz011. Epub 2019 Apr 26. PMID: 32395689; PMCID: PMC7204795.
44. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2015; 29(7):543-63. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6.
45. de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, de Jonge E, Veelo DP, Geerts BF. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth*. 2016; 116(6):784-9. doi: 10.1093/bja/aew126. PMID: 27199311.
46. C. Jeleazcov, M. Lavielle, J. Schüttler, H. Ihmsen. Pharmacodynamic response modelling of arterial blood pressure in adult volunteers during propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115(2):213-226.
47. F de la Gala, P Piñeiro, A Reyes, E Vara, L Olmedilla, P Cruz, I Garutti. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 119(4):655-63.
48. K. Allegaert, J. Vancraeynest, M. Rayyan, J. de Hoon, V. Cossey, G. Naulaers, R. Verbesselt. Urinary propofol metabolites in early life after single intravenous bolus. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101(6):827-831.
49. C. Creeley, K. Dikranian, G. Dissen, L. Martin, J. Olney, A. Brambrink. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110(1):29-38.
50. Kam, PC., Cardone, D., Propofol infusion syndrome. *Anesthesia*. 2007; 62(7):690-701.
51. Vanlander, AV., Jorens, PG., Smet, J., De Paepe, B., Verbrugghe, W., Van den Eynden, GG., Meire. F., Pauwels, P., Van der Aa, N., Seneca, S., Lissens, W., Okun, JG., Van

- Coster, R., Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56(4):520-5.
52. Savard, M., Dupré, N., Turgeon, AF., Desbiens, R., Langevin, S., Brunet, D., Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: Case report. *Neurology.* 2013; 81(8):770-1.
53. Court, M.H., Duan, S.X., Hesse, M.L., Venkatakrishnan, K., Greenblatt, D.J., Cytochrome P-450 2B6 Is Responsible for Interindividual Variability of Propofol Hydroxylation by Human Liver Microsomes. *Anesthesiology.* 2001; 94:110-9.
54. Ulrich M. Zanger and Kathrin Klein. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) advances on polymorphisms, mechanisms and clinical relevance, *Front Genet.* 2013;4:24. doi: 10.3389/fgene.2013.00024. eCollection 2013.
55. Turpeinen M, Zanger UM ; Cytochrome P450 2B6: function, genetics, and clinical relevance, *Drug Metabol Drug Interact.* 2012; 27(4):185-97. doi: 10.1515/dmdi-2012-0027.
56. Klaus Wilke, Renate Gaul, Sabine M. Klauck, Annemarie Poustka, A Gene in Human Chromosome Band Xq28 (GABRE) Defines a Putative New Subunit Class of the GABA Neurotransmitter Receptor, *Genomics.* 1997;45(1):1-10. ISSN 0888-7543, <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4885>.
57. C. G. Sheahan, D. M. Mathews. Propofol modulates phasic and tonic GABAergic currents in spinal ventral horn interneurons. *British Journal of Anaesthesia.* 2014; 113(2):37-47.
58. Iohom G, Ni Chonghaile M, O'Brien JK, Cunningham AJ, Fitzgerald DF, Shields DC ; An investigation of potential genetic determinants of propofol requirements and recovery from anaesthesia, *Eur J Anaesthesiol.* 2007; 24(11):912-9. Epub 2007 Jun 7, PMID:17555608 DOI: 10.1017/S0265021507000476
59. Ricardo Jorge Dinis-Oliveira, "Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects", *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 6852857, 16 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6852857>
60. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC Jr. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology.* 2001; 95(6):1460-6.

61. Olsen RW, Li GD. GABA(A) receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anaesth*. 2011; 58(2):206-15. doi: 10.1007/s12630-010-9429-7. Epub 2010 Dec 31
62. Landau R. Pharmacogenetic influences in obstetric anaesthesia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010; 24(3):277-87. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.009. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20064747
63. Ying SW, Goldstein PA. Propofol suppresses synaptic responsiveness of somatosensory relay neurons to excitatory input by potentiating GABA(A) receptor chloride channels. *Mol Pain*. 2005 Jan 14;1:2
64. Trapani G, Latrofa A, Franco M, Altomare C, Sanna E, Usala M, Biggio G, Liso G; Propofol analogues. Synthesis, relationships between structure and affinity at GABAA receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at recombinant human GABAA receptors, *J Med Chem*. 1998 May 21;41(11):1846-54
65. Murugaiah KD, Hemmings HC Jr. Effects of intravenous general anesthetics on [3H]GABA release from rat cortical synaptosomes. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):919-28.
66. Richardson, JE., Garcia, PS., O'Toole, KK., Derry, JM., Bell, SV., Jenkins, A., A conserved tyrosine in the beta2 subunit M4 segment is a determinant of gamma-aminobutyric acid type A receptor sensitivity to propofol. *Anesthesiology*. 2007; 107(3):412-8.
67. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB; Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(3):152-61.
68. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(1):3-29.
69. Carlos Luna-Tortós; Evaluation of transport of antiepileptic drugs by efflux transporters (multidrug transporters) of the bloodbrain barrier, PhD thesis, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy, University of Veterinary Medicine Hannover, and Centre for Systems Neuroscience Hannover, Germany 2009.
70. P. L. Purdon, K. J. Pavone, O. Akeju, A. C. Smith, A. L. Sampson, J. Lee, D. W. Zhou, K. Solt, E. N. Brown. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram

- during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(1):46-57.
71. R. Searle, P. M. Hopkins. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2009; 103(1):14-25.
72. Jürgen Schüttler, Harald Ihmsen. Population Pharmacokinetics of Propofol: A Multicenter Study. *Anesthesiology*. 2000; 92:727–738. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200003000-00017>
73. Kanaya A, Sato T, Fuse N, Yamaguchi H, Mano N, Yamauchi M. Impact of clinical factors and UGT1A9 and CYP2B6 genotype on inter-individual differences in propofol pharmacokinetics, *J Anesth*. 2018; 32(2):236-243. doi: 10.1007/s00540-018-2470-3. Epub 2018 Feb 21.
74. Eugene AR. CYP2B6 Genotype Guided Dosing of Propofol Anesthesia in the Elderly based on Nonparametric Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Int J Clin Pharmacol Toxicol*. 2017; 6(1):242-249. Epub 2017 Jan 3.
75. Kansaku F, Kumai T, Sasaki K, Yokozuka M, Shimizu M, Tateda T, Murayama N, Kobayashi S, Yamazaki H. Individual Differences In Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Anesthetic Agent Propofol With Regard To CYP2B6 And UGT1A9 Genotype And Patient Age. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011; 26(5):532-7. Epub 2011 Aug 23.
76. J. P. van den Berg, H. E. M. Vereecke, J. H. Proost, D. J. Eleveld, J. K. G. Wietasch, A. R. Absalom, M. M. R. F. Struys. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(1):44-57.
77. Chidambaran V, Venkatasubramanian R, Sadhasivam S, Esslinger H, Cox S, Diepstraten J, Fukuda T, Inge T, Knibbe CAJ, Vinks AA. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and dosing simulation of propofol maintenance anesthesia in severely obese adolescents. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25(9):911-923. doi: 10.1111/pan.12684. Epub 2015 May 13. PMID: 25975390; PMCID: PMC4516654.
78. J. Park;S. Choi;K. Lee;H. Yun;E. Lee;B. Choi;G. Noh. Population pharmacokinetic analysis of propofol in underweight patients under general anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(3):559–566. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.045

79. Vasanth Sukumar, Arathi Radhakrishnan, Venkatesh H Keshavan. Effect site concentration of propofol at induction and recovery of anaesthesia - A correlative dose-response study. *Indian J Anaesth.* 2018; 62:263-8.
80. Katarina Ilic, Roy L. Hawke, Ranjit K. Thirumaran, Erin G. Schuetz, J. Heyward Hull, Angela D.M. Kashuba, Paul W. Stewart, Celeste M. Lindley and Mei-Ling Chen Drug. The Influence of Sex, Ethnicity, and CYP2B6 Genotype on Bupropion Metabolism as an Index of Hepatic CYP2B6 Activity in Humans. *Metabolism and Disposition.* 2013; 41(3):575-581; DOI: [http://login.research4life.org/tacsgr1doi\\_org/10.1124/dmd.112.048108](http://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1124/dmd.112.048108)
81. 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 anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(4):397-406. doi: 10.1007/s00228-011-1132-2. Epub 2011 Oct 18.
82. Choong, E., Loryan, I., Lindqvist, M., Nordling, Å., el Bouazzaoui, S., van Schaik, R.H., Johansson, I., Jakobsson, J. and Ingelman-Sundberg, M. Sex Difference in Formation of Propofol Metabolites: A Replication Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013; 113:126-131. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12070>
83. Mastrogianni O, Gbandi E, Orphanidis A, Raikos N, Goutziomitrou E, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC, Goulas A. Association of the CYP2B6 c.516G>T Polymorphism with High Blood Propofol Concentrations in Women from Northern Greece. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(2):215-8. PMID:24153159 DOI:10.2133/dmpk.dmpk-13-nt-092
84. Höcker J, Raitschew B, Meybohm P, Broch O, Stapelfeldt C, Gruenewald M, Cavus E, Steinfath M, Bein B. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia : a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010; 65(6):595-600. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06344.x. Epub 2010 Apr 16.
85. Duncan D, Kelly KP, Andrews PJ. A comparison of bispectral index and entropy monitoring, in patients undergoing embolization of cerebral artery aneurysms after subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):590-6.
86. M. Coburn, O. Kunitz, C. C. Apfel, M. Hein, M. Fries, R. Rossaint. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-

- based anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(6):787-791. <https://doi.org/10.1093/bja/aen077>
87. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41-8. doi: 10.1093/bja/67.1.41. PMID: 1859758.
88. Yuki Kobayashi, Makito Yokozuka, Hidetoshi Miyakawa, Minoru Watanabe, Toshio Kumai, and Takeshi Tateda. Effects of Genetic Polymorphism of CYP2B6 and UGT1A9 and Sex Differences on Pharmacokinetics of Propofol. 2015;6:183–193, DOI: 10.17264/stmarieng.6.183
89. Fujita A, Hayamizu K, Yoshihara T, Zaitso M, Shiraishi F, Arima H, Matsuo K, Shiokawa K, Setoguchi H, Sasaguri T. Effect of sex and polymorphisms of CYP2B6 and UGT1A9 on the difference between the target-controlled infusion predicted and measured plasma propofol concentration. *JA Clin Rep*. 2018; 4(1):59. doi: 10.1186/s40981-018-0196-8.
90. Sui-Lin Mo, Ya-He Liu, Wei Duan, Ming Qian Wei, Jagat R. Kanwar and Shu-Feng Zhou, “Substrate Specificity, Regulation, and Polymorphism of Human Cytochrome P450 2B6”, *Current Drug Metabolism* 2009; 10:730. <https://doi.org/10.2174/138920009789895534>
91. Yonekura H, Murayama N, Yamazaki H, Sobue K. A Case of Delayed Emergence After Propofol Anesthesia: Genetic Analysis. *A A Case Rep*. 2016;7(11):243-246. doi: 10.1213/XAA.0000000000000397. PMID: 27749294.
92. Mikstacki A, Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Predecki M, Dorszewska J, Molinska-Glura M, Waszak M, Slomski R. The effect of UGT1A9,CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia. *J Appl Genet*. 2017;58(2):213-220.
93. Artemísia L. Mourão, Fabiana G. de Abreu, Marilu Fiegenbaum. Impact of the Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Gene Polymorphism c.516G>T (rs3745274) on Propofol Dose Variability. 2016;41(5):511-515.
94. W.-H. Chan, T.-L. Chen, R.-M. Chen, W.-Z. Sun, T.-H. Ueng. Propofol metabolism is enhanced after repetitive ketamine administration in rats: the role of cytochrome P-450 2B induction. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(3):351–358.



95. Oshio T, Uehara S, Uno Y, Inoue T, Sasaki E, Yamazaki H. Marmoset Cytochrome P450 2B6, a Propofol Hydroxylase Expressed in Liver. *Xenobiotica*. 2019;49(3):265-269. doi: 10.1080/00498254.2018.1439204. Epub 2018 Feb 21.
96. Yutaka Oda, Naoya Hamaoka, Toyoko Hiroi, Susumu Imaoka, Ichiro Hase, Kazuo Tanaka, Yoshihiko Funae, Takashi Ishizaki, and Akira Asada. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(3): 281–285. doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.00344.x PMID: 11298076
97. Brianne S. Raccor, Adam J. Claessens, Jean C. Dinh, Julie R. Park, Douglas S. Hawkins, Sushma S. Thomas, Karen W. Makar, Jeannine S. McCune and Rheem A. Totah. Potential Contribution of Cytochrome P450 2B6 to Hepatic 4-Hydroxycyclophosphamide Formation In Vitro and In Vivo. *Drug Metabolism and Disposition*. January 2012;40(1)54-63. DOI: [http://login.research4life.org/tacsgr1doi\\_org/10.1124/dmd.111.039347](http://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1124/dmd.111.039347)
98. Juan G. Restrepo, Elena Garcia-Martin, Carmen Martinez and Jose A.G. Agundez, “ Polymorphic Drug Metabolism in Anaesthesia”, *Current Drug Metabolism* 2009; 10: 236. <https://doi.org/10.2174/138920009787846305>
99. S. Achuthan, I. Singh, S.B. Varthya, A. Srinivasan, A. Chakrabarti, D. Hota. Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative analysis of evidence from randomized controlled clinical trials. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(4):588–597.
100. Vanja Dzambazovska Trajkovska, Докторска Дисертација. Генетски предиктори на опиоидна осетливост при третман на болка по колоректална хирургија, Универзитет св. “Кирил и Методиј”, Медицински Факултет - Скопје, 2016
101. Liou, Jing-Yang; Wang, Hsin-Yi; Tsou, Mei-Yung; Chang, Wen-Kuei; Kuo, I-Ting; Ting, Chien-Kun. Opioid and propofol pharmacodynamics modeling during brain mapping in awake craniotomy. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019;82(5):390-395.
102. Khurram K. van Zanten H, Ingeborg D. Pharmacology of anaesthetic agents I: Intravenous anaesthetic agents. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2013; 14:100-105. 10.1093/bjaceaccp/mkt039.

103. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association Of Polymorphisms In Pharmacogenetic Candidate Genes With Propofol Susceptibility. *Sci Rep.* 2017 Jun 13;7(1):3343. doi: 10.1038/s41598-017-03229-3.
104. Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Mikstacki A, Walczak M, Predecki M, Dorszewska J, Pollak A, Lechowicz U, Oldak M, Huminska-Lisowska K, Molinska-Glura M, Szalata M, Slomski R. Longrange PCR-based next-generation sequencing in pharmacokinetics and pharmacodynamics study of propofol among patients under general anaesthesia. *Sci Rep.* 2017; 7(1):15399.

## ПРИЛОЗИ

### ПРАШАЛНИК

Име и презиме:

Година на раѓање:

Националност:

Телесна тежина:

Број на оперативни интервенции:

Број на историја:

Број на пациент:

ASA класификација:

a) Време и доза во вовед во анестезија (T<sub>0</sub>):

---

b) Време од апликација на лекот до анестезија (T<sub>1</sub>):

---

c) Време до вредности ентропије од 40 - 60 (T<sub>2</sub>):

---

d) Време под анестезија (T<sub>3</sub>):

---

e) Прекин на анестезија (T<sub>4</sub>):

---

f) Будење, отварање на очи (T<sub>5</sub>):

---

g) Вербален контакт (T<sub>6</sub>):

---

Несакани ефекти:

a) Гадење

---

b) Повраќање

---

c) Седација

---

d) Пруритус

---

e) Респираторна депресија

---

## **ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ**

**Име на студијата: Потенцијални генетски детерминанти**

**Главен истражувач: Емилија Иванов**

**Институција: ЈЗУ Клиника за Гинекологија и Акушерство Скопје**

**Име на пациентот:**

**Број на пациентот во болницата:**

**Информации за испитаникот**

**Зошто го правиме истражувањето?**

Оваа истражување е обид да се разбере зошто индивидуите реагираат различно на терапијата со лекови. Проблемите со терапијата со лекови може да бидат: лекови кои не се ефективни за сите пациенти. Доколку би било возможно да се предвиди ефикасноста на лекот однапред, на тој начин би се избегнала непријатноста за пациентот кај кој лекот не делува, а со тоа би се намалиле и трошоците. Другиот голем проблем при терапијата со лекови е појавата на несакани ефекти, што е посебно деликатно во области на медицината. Интригантно прашање е зошто два пациенти кои примаат еден ист лек во иста доза за иста индикација, различно реагираат. Мутацијата на гените можат потенцијално да го афектираат одговорот кон лековите, тоа е чест биолошки феномен. Целта на фармакогенетиката е да се прилагодат индивидуалните терапии со примена на достапните лекови. Индивидуалната реакција на лековите кај анестезиолошките пациенти веќе долго време се смета за правило. Посебно деликатна е општата анестезија, токму поради тоа, во изминатите неколку години започнува да се зголемува интересот за проучување на можните генетски механизми одговорни за клинички одговори. Наша цел е да се испита фармакогенетскиот аспект при постигнување на општа анестезија. Нашиот тим за се ќе ве информира и ве поканува да бидете дел од нашето истражување.

**Зошто вас ве повикуваме да учествувате?**

Вас ве повикуваме да учествувате во студијата бидејќи доаѓате за оперативна интервенција на нашата клиника и треба да добиете општа анестезија за да се изврши хируршката интервенција.

**Колку луѓе ќе учествуваат во студијата?**

Во студијата ќе учествуваат повеќе пациентки, веројатно преку 150, со претходно закажани оперативни интервенции.

**Колку долго ќе трае учеството во студијата?**

Учеството во студијата ќе трае од моментот кога ќе бидете примени во болницата за да се изврши оперативната интервенција, во предоперативниот период, во интраоперативниот период и периодот по будење од анестезија.

### **Дали одговарате за учество во студијата?**

Претходно треба да се извршат неколку основни прегледи и разговори пред да се утврди дали одговарате за учество во студијата.

### **Кои процедури се вклучени во студијата?**

Она што ве очекува доколку бидете дел од студијата не се разликува многу од она што ве очекува при стандардна припрема за хируршки зафат. Во анестезиолошка амбуланта ќе биде измерена телесна тежина, телесна висина и рутински ќе се земат основните крвни анализи. Ќе биде направен анестезиолошки преглед за општата здравствена состојба и ќе биде определен анестезиолошки ризик за оперативниот зафат према ASA класификација. Пред почетокот на оперативниот зафат ќе биде поставена периферна венска линија и мониторинг (мерење на крвен притисок, ЕКГ, пулс и SpO<sub>2</sub>). После воведот во анестезија, во тек на оперативниот зафат ќе бидат земени 4мл + 20мл венска крв за генетското истражување.

### **Несакани ефекти и ризици**

Нема несакани ефекти и ризици

### **Бенефит**

Користејќи ги информациите од ова истражување би можеле да се прилагодат индивидуални терапии согласно со индивидуалната ДНК на пациентот.

### **Доверливост**

Сите информации поврзани со вас кои ќе бидат соберени во тек на истражувањето ќе бидат тргнати на страна и единствено членовите на истражувачкиот тим ќе можат да ги видат. Резултатите што ќе ги добиеме со истражувањето ќе бидат публикувани во списанија или на научни собири, но никогаш нема да бидат дадени информации за вас и вашето учество во истражувањето без ваша дозвола.

### **Право на повлекување и одбивање**

Вие не мора да учествувате во студијата доколку не сакате и одбивањето нема да влијае на вашиот третман на нашата клиника. Може и да се повлечете во било кое време, ако не сте задоволни може да преминете во другата група, тоа е ваше право и ние ќе ја почитуваме вашата одлука.

### **Кој одговара на прашањата за истражувањето**

Доколку имате било какви прашања поврзани со студијата може да прашате сега или во било кое време. Може да прашате било кој член на тимот (сите членови почнувајќи од главниот истражувач со име, адреса, телефонски број, e-mail)

### Формулар за информирана согласност

Доколку по дадените информации се согласувате да учествувате во студијата, Ве молиме прочитајте, а потоа потпишете се подолу.

Овој документ содржи важна информација. Преку него може да решите дали сакате да учествувате во оваа студија. Не мора уште веднаш да одлучите дали ќе учествувате во студијата, може да го разгледате детално, да поразговарате со вашите најблиски, да поставите дополнителни прашања.

Доколку се одлучите да го потпишете овој формулар, тоа не мора да биде конечна одлука, во секое време може да се предомислите и да го прекинете вашето учество во студијата.

**Јас ги прочитав сите информации поврзани со студијата, или ми беа прочитани. Јас имав можност да прашам за се што ме интересира и сите прашања што ги поставив ми беа одговорени. Јас доброволно се согласувам да учествувам во оваа студија.**

Ќе ви биде дадена копија од овој потпишан документ.

-----  
име и презиме на испитаникот  
со печатни букви

-----  
дата на потпишувањето

-----  
име и презиме на законски претставник  
со печатни букви  
(се пополнува доколку е потребно)

-----  
дата на потпишувањето

-----  
име и презиме на член од студискиот тим  
со печатни букви

-----  
дата на потпишувањето

## Биографски подаци

**Емилија Иванов** рођена је 05.05.1963 у Битољу, где је са високим успехом завршила основно образовање и гимназију.

Медицински факултет у Скопљу уписала је 1981. године, а дипломирала 1988. године на Универзитету „Свети Кирило и Методије“.

Као израз амбиције и жеље за што бољом праксом током студија, завршила је студентску праксу у болници *Maison de Golbe* у Епиналу у Француској.

Своју професионалну каријеру започела је у октобру 1988. године као лекар запослен у амбуланти „Југотутун“ у Битољу у медицинском центру „Др Трифун Пановски“ - Битољ.

У марту 2000. године започела је специјализацију из анестезије, реанимације и интензивне неге и успешно је завршила у марту 2004. године као лекар специјалиста.

Од 2004. до 2011. године била је у служби за анестезију, реанимацију и интензивно лечење - Клиничка болница - Битољ, као специјалиста.

Следећи корак у њеном професионалном напретку од 2011. године је радно ангажовање на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу као специјалиста за анестезију, реанимацију и интензивну негу.

Марта 2015. године магистрирала је из области анестезије, реанимације и интензивног лечења.

Члан је у неколико удружења (Удружење анестезиолога – Македонија, Удружење критично болесних пацијената, Европско удружење анестезиолога ЕСА, Европско удружење регионалне анестезије, Светско удружење интравенске анестезије *SIVA*, *ERAS* удружење).

### Стручно научне активности

1988–1990 запослена је у амбуланти "Југотутун" у Битољу у медицинском центру „Др Трифун Пановски“ – Битољ.

1990–1993 је у служби сеоске медицине у Медицинском центру „Др Трифун Пановски ” – Битола.

1993–2000 је у служби Ургентне медицине у Медицинском центру „Др Трифун Пановски ” – Битола.

1995. 16. Конгрес лекара Македоније, Охрид

1995. *Pan European Consensus Meeting on stroke Management Helsinborg, Sweden*

2000–2011 је у служби анестезије, реанимације и интензивне неге – Клиничка болница – Битољ.

1997 – Професионални боравак у болници “*Rissen*” - Хамбург, СР Немачка, Одељење за анестезију, реанимацију и интензивно лечење

1998–1999 Наставник интерне медицине у средњој медицинској школи „Др Јован Калаузи ” – Битољ

2002–2007 6 циклуса континуираног образовања из анестезиологије - Европска фондација за анестезиолошко образовање (F.E.E.A) –н Дојран

2002 – Интензивни курс – Кардиопулмонална реанимација, Скопље

2003 – Први регионални састанак младих анестезиолога, Скопље, члан Организационог одбора

2005 – Трећи конгрес анестезиолога Македоније, Охрид

2005 – Професионални развој у болници у Мурској Сobotи, Република Словенија, на одељењу за анестезију, реанимацију и интензивно лечење

2005 – Професионални развој у Клиничком центру Љубљана, Р. Словенија

2006–2011 Шеф одељења за дечију анестезију, Клиничка болница, Битољ

2006 – X Kongres Anesteziologa i Intenzivista, Srbije



2007 – 1<sup>st</sup> *Congress of Respiratory Medicine of Serbia (South-East Europe)*

2008 – Школа интензивне неге на Брионима, Република Хрватска

2010 Захвалница за активно учешће у извршењу циљева и задатака Македонског лекарског друштва

2010 – Дубаи “*NYSORA World Anesthesia Congress*”, Дубаи

2010 – IV Конгрес анестезиолога Македоније, Охрид, члан Организационог одбора

2010 – Српски и балкански симпозијум анестезиолога, Београд

2011 – *Scientific Symposium of the European Resuscitation Council*, Малта

2013 – 18. конгрес анестезиолога Бугарске, Несебар

2013 – 3. конгрес гинеколога и акушера Македоније

2014 – 5. конгрес анестезиолога Македоније, Охрид

2014 – 4<sup>th</sup> *World Congress of Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusion* Софија, Бугарска

2014 – Први симпозијум анестезиолога, Сарајево - Босна и Херцеговина

2015 – 19. конгрес анестезиолога Бугарске, Несебар

2015 – 19. Конгрес лекара Републике Македоније са међународним учешћем, Скопље

2017 – Предавач на 5. светском конгресу TIVA-TCI, Темишвар, Румунија - *Combined spinal-epidural Anesthesia for abdominal hysterectomy*

2018 – Предавач Светског конгреса SIVA-TCI, Куала Лумпур, Малезија – *Comparison between Remifentanil and Epidural Analgesia for Painless Birth*

2019 – Предавач на 21. националном конгресу о анестезији и интензивној нези, Несебар, Бугарска – *Respiratory side effects during intravenous patient - controlled Remifentanyl for labor analgesia*

2019 – Предавач симпозијумана тему „Нова технологија може побољшати сигурност и квалитет анестезије и интензивне неге“ у Риму, Италија – *Anesthesia for patients with respiratory failure (prevention of postoperative pulmonary complication)*

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2B6*, *GABRE* И *ABCBI* ГЕНА НА  
ФАРМАКОДИНАМИКУ ПРОПОФОЛА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ КОД  
АБДОМИНАЛНИХ ХИСТЕРЕКТОМИЈА**

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

  
Др Емилија Г. Иванов

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2B6*, *GABRE* И *ABCBI* ГЕНА НА  
ФАРМАКОДИНАМИКУ ПРОПОФОЛА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ КОД  
АБДОМИНАЛНИХ ХИСТЕРЕКТОМИЈА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

Др Емилија Г. Иванов  
Др Емилија Г. Иванов

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

### УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2B6*, *GABRE* И *ABCBI* ГЕНА НА ФАРМАКОДИНАМИКУ ПРОПОФОЛА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ КОД АБДОМИНАЛНИХ ХИСТЕРЕКТОМИЈА


Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

  
Др Емилија Г. Иванов