

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TRAVMAYA BAĞLI OLMAYAN BAŞ-BOYUN AĞRILARI İLE  
ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE  
ACETAMİNOFEN ETKİNLİĞİNİN CYP2E1 GEN  
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Bülent ERDUR**

**DENİZLİ – 2019**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI ANABİLİM DALI**

**TRAVMAYA BAĞLI OLMAYAN BAŞ-BOYUN AĞRILARI İLE  
ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE  
ACETAMİNOFEN ETKİNLİĞİNİN CYP2E1 GEN  
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Bülent ERDUR**

**DENİZLİ – 2019**

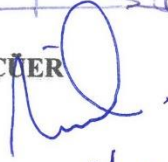
**ONAY SAYFASI**

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN tarafından yapılan “Travmaya Bağlı Olmayan Baş-Boyun Ağrıları İle Acil Servise Başvuran Hastaların Tedavisinde Acetaminofen Etkinliğinin Cyp2e1 Gen Polimorfizmi İle İlişkisi” başlıklı tez çalışması 06/11/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN: Prof. Dr. Bülent ERDUR**



**ÜYE: Prof. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER**



**ÜYE: Prof. Dr. Önder TOMRUK**



**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**Prof. Dr. Osman Çiğdem**

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam süresince beni destekleyen, bilgisi ve tecrübesiyle bana ilham veren, tezimin ve eğitimin her aşamasında büyük emeği olan Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. Bülent Erdur'a,

Her konuda yardımlarını esirgemedен destek veren, çalışmada büyük katkı sahibi olan Sayın Doç.Dr. Aylin KÖSELER'e,

Akademisyenliđi ve kişiliği ile her zaman örnek olan, asistanlık sürem boyunca kendilerinden çok Őey öğrendiğim Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp AD 'daki hocalarım Prof.Dr İbrahim TÜRKÇÜER'e, Dr. Öğr. Üyesi. Atakan YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Mert ÖZEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat Seyit'e,

Tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D.'nda görevli meslektaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni hep destekleyen annem Seher, babam Ramazan, başarılarımda en büyük emeğin sahibi sevgili eşim Yeliz BAĞBOZAN'a ve oğlum Ali Mert'e,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması .....	3
2.1.1 Ağrı Mekanizmaları.....	3
2.2 Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçümü .....	7
2.2.1 Görsel Ağrı Skalası- GAS (Visual Analog Scale - VAS).....	8
2.2.2 Ağrı Değerlendirilmesinde Kullanılan Çok Boyutlu Ölçekler .....	8
2.3 Baş Ağrısı .....	10
2.3.1 Baş ağrısı epidemiyolojisi.....	10
2.4 Servikal Spinal Ağrı (Boyun Ağrısı).....	10
2.4.1 Non-spesifik boyun ağrısı (NBA).....	11
2.4.2 Servikal Spondiloz.....	11
2.4.3 Miyofasiyal Ağrı Sendromu .....	12
2.4.4 Fibromiyalji Sendromu .....	12
2.5 Sitokrom P450 Enzim Ailesi .....	13
2.5.1 CYP2E1Enzimi ve Önemi.....	14
2.5.2 CYP2E1 Enzimi Polimorfizmleri ve Önemi .....	17
2.6 Parasetamol (Aseteminofen) .....	17
2.6.1 Parasetamolün Tarihçesi.....	17
2.6.2 Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri .....	18

2.6.3 Parasetamolün Metabolizması .....	19
2.6.4 Parasetamolün Yan Etkileri .....	20
<b>3. MATERYAL METOT .....</b>	<b>21</b>
3.1 Araştırmanın Tipi .....	21
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	21
3.3 Etik Kurul İzni .....	21
3.4 Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü .....	21
3.5 Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi .....	22
3.7. Hariç Tutulma Kriterleri .....	23
3.8. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri .....	23
3.9. Araştırmanın Veri Kaynakları .....	24
3.10. Araştırmanın İnsan Gücü .....	24
3.11. Araştırmanın Bütçesi .....	24
3.12. İstatiksel Yöntem .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>46</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APAP	: N-Asetil-P-Aminofenol, Parasetamol
CMM	: Karşıt Yöntem Karşılaştırılması
DPQ	: Dartmouth Ağrı Anketi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GSH	: Karaciğer Hasarında Glutasyon
GTBA	: Gerilim tipi baş ağrısı
IASP	: Dünya Ağrı Araştırmaları Derneğinin
MAS	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
MPAC	: Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı
MPQ	: McGill Ağrı Anketi
NAPQI	: N-Asetil P-Benzokinoimin
NBA	: Non-spesifik boyun ağrısı
Ort	: Ortalama
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PPP	: Ağrı Algılama Profili
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
s.s	: Standart Sapma
VAS	: Görsel Ağrı Skalası

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Şekil 1.</b> Nosisepsiyon (24).....	4
<b>Şekil 2.</b> Sinaptik nöron (26).....	5
<b>Şekil 3.</b> Ağrının desendan inhibisyonu (27) .....	6
<b>Şekil 4.</b> VAS ağrı skalası (36) .....	8
<b>Şekil 5.</b> Karsinogenez gelişim basamaklarında CYP2E1 .....	15
<b>Şekil 6.</b> Parasetamol metabolizması (86) .....	20
<b>Şekil 7.</b> Hasta Akış Şeması.....	22
<b>Şekil 8.</b> Vizüel (görsel) analog skala (VAS ) cetveli.....	24
<b>Şekil 9.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı .....	26
<b>Şekil 10.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması.....	27
<b>Şekil 11.</b> Hastaların Ağrı Skorlarının (VAS) Zamana Bağlı Değişimi .....	28
<b>Şekil 12.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Dağılımı .....	29
<b>Şekil 13.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Kombinasyonları.....	30
<b>Şekil 14.</b> Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları .....	31
<b>Şekil 15.</b> Hastaların genotiplerine göre VAS değişimleri .....	33
<b>Şekil 16.</b> Hastaların Gen Dağılımı.....	33



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 1.</b> Rexed Laminaları (25) .....	4
<b>Tablo 2.</b> CYP2E1'in substratları, indükleyicileri ve inhibitörleri .....	16
<b>Tablo 3.</b> Vaka ve Kontrol Gruplar Arasında Cinsiyet Dağılımı.....	26
<b>Tablo 4.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması.....	27
<b>Tablo 5.</b> Hastaların başlangıç Klinik bulguları.....	27
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Ağrı Skorlarının (VAS) Zamana Bağlı Değişimi .....	28
<b>Tablo 7.</b> Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Dağılımı .....	29
<b>Tablo 8.</b> Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları .....	30
<b>Tablo 9.</b> Gen gruplarına göre VAS değişimi.....	32
<b>Tablo 10.</b> Vaka ve Kontrol gruplarının korelasyonu.....	34
<b>Tablo 12.</b> Model Özeti.....	35
<b>Tablo 13.</b> Regresyon ANOVA tablosu.....	35
<b>Tablo 14.</b> Regresyon Modelindeki İlişki Dağılımı.....	35

## ÖZET

### TRAVMAYA BAĞLI OLMAYAN BAŞ-BOYUN AĞRILARI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE ACETAMİNOFEN ETKİNLİĞİNİN CYP2E1 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN

Acil servise başvuran hastaların bir bölümü travmaya bağlı olmayan baş-boyun ağrısı nedeniyle akut ya da kronik yakınması olan hastalardır. Ağrıyı fizyopatolojisine (nosiseptif veya nöropatik ağrı), etyolojisine (postoperatif ağrı veya kanser ağrısı) veya etkilediği yere göre (baş ağrısı, bel ağrısı, karın ağrısı) sınıflandırmak olasıdır. Çalışmamızın amacı, asetaminofen etkinliğinin CYP2E1 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu sonuçlar, ulusal toplum sağlığı stratejilerinin planlanması için ilaçların metabolizmasıyla ilgili genetik biyolojik belirteçlerin dağılımını anlamının ihtiyacını desteklemektedir.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis Anabilim Dalı'nda acil servisimize travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrısı şikayetiyle başvuran 200 hasta ve kontrol grubu olarak ağrı şikayeti olmayan sağlıklı 100 kişi ile yapıldı. Her hastaya intravenöz yoldan 1000 mg parasetamol (Parol) uygulandı. Hastaların 0-15-30-60.dk VAS ağrı skorları kaydedildi. Sosyodemografik özellikler, fizyolojik özellikler (SPO<sub>2</sub>, kan basıncı, vb.). kayıt altına alındı.

Parasetamol, etkinliğini başlangıçtan itibaren tüm zaman aralıklarında göstermektedir. Hastaların başlangıçtaki VAS değerleri ortalama 8.14'dür. Parasetamol uygulandıktan 15 dakika sonra hastaların VAS değer ortalamaları 5,89'a, 30. dakikada 4.57'ye ve 60. dakikada ise 4.06'ya düşmüştür. 1A/1A genotipine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.74 iken 15. dakikada 4.28'e, 30. dakikada 2.25, 60. dakikada 1.42'e düşmüştür. 1A/5B genine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 8.61 iken 15. dakikada 7.86'ya düşmüş ve sonraki zaman aralıklarında düşüş daha yavaş gerçekleşmiştir. 1A/6 genine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 8.60 iken 15. dakikada 7.80'e düşmüş ve sonraki zaman aralıklarında düşüş daha yavaş gerçekleşmiştir. 1A/7B gen kombinasyonuna sahip hastaların VAS değişimleri zaman

aralıklarına göre farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). CYP2E1 1A/6 ve CYP2E1 1A/5B genotipleri hastaların 105 hastada aynı anda bulunmaktadır.

Sonuç olarak parasetamolün baş ve boyun ağrısına etkisinin CYP2E1 polimorfizmi ile ilişkisini göstermeyi hedeflediğimiz bu çalışmada farklı genotiplerde ilaca yanıtın değiştiğini saptadık. Parasetamolün genetik polimorfizm ile ilişkisi bu çalışmada gösterilmektedir. Çalışmamızda VAS skorundaki düşüşün hastaların yaşı, cinsiyeti gibi faktörlerden etkilenmediği gösterilmiştir. Travmaya bağlı olmayan baş-boyun ağrılı grupta CYP2E1 \*1A/\*1A genotipinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla saptanması ise dikkat çeken başka bir bulgudur.

**Anahtar Kelimeler:** Travmaya Bağlı Olmayan Baş-Boyun Ağrısı, Parasetamol, Sitokrom P450, CYP2E1, Polimorfizm, Acil Servis

## **SUMMARY**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN ACETAMINOPHENE EFFICACY AND CYP2E1 GENE POLYMORPHISM IN THE TREATMENT OF PATIENTS ADMITTED EMERGENCY DEPARTMENT WITH NON-TRAUMA HEAD-NECK PAINS**

Dr. Hasan Ozan BAĞBOZAN

Some of the patients, who are admitted to the emergency department, are acute or chronic complaints of head and neck pain that are not related to trauma. the pain may be classified according to its physiopathology (nociceptive or neuropathic pain), etiology (postoperative pain or cancer pain) or the place it affects (headache, low back pain, abdominal pain). The aim of this study is to evaluate the relationship between acetaminophen activity and CYP2E1 gene polymorphism. These results support the need to understand the distribution of genetic biological markers related to the metabolism of drugs for the planning of national community health strategies.

This study was conducted with 200 patients who applied to with non-traumatic head and neck pain and 100 healthy controls group without pain at the emergency department of Pamukkale University Faculty of Medicine Emergency Department. Each patient received 1000 mg paracetamol (Parol) intravenously. VAS pain scores of the patients were recorded in the 0-15-30-60th min. Sociodemographic characteristics, physiological characteristics (SPO<sub>2</sub>, blood pressure, etc.) were recorded.

Paracetamol shows its effectiveness at all time intervals from the beginning. The average of the initial VAS values of the patients were 8.14. The average of the VAS value of the patients decreased to 5.89 at 15th minute, 4.57 at 30th minute and 4.06 at 60th minute after paracetamol administration. The VAS change in patients with 1A / 1A genotype decreased from 7.74 to 4.28 at 15th minute, to 2.25 at 30th minute and to 1.42 at 60th minute. The VAS change in patients with the 1A / 5B gene decreased from 8.61 to 7.86 in the 15th minute and decreased more slowly over time periods. The VAS change in patients with the 1A / 6 gene decreased from 8.60 to 7.80 at 15th minute and decreased more slowly over time periods. The VAS changes of

patients with 1A / 7B gene combination did not differ at the time intervals ( $p > 0.05$ ). CYP2E1 1A / 6 and CYP2E1 1A / 5B genotypes are present in 105 patients at the same time.

In conclusion, we aimed to demonstrate the effect of paracetamol on head and neck pain with CYP2E1 polymorphism. In this study, we found that the response to the drug in different genotypes changed. In our study, it was shown that the decrease in VAS score was not affected by factors such as age, gender. CYP2E1 \* 1A / \* 1A genotype was significantly higher in the non-traumatic head and neck pain group compared to the control group.

**Keywords:** Non-traumatic Head-Neck Pain, paracetamol, Cytochrome P450, CYP2E1, Polymorphism, Emergency Department

# 1. GİRİŞ

Acil servise başvuran hastaların bir bölümü travmaya bağlı olmayan baş-boyun ağrısı nedeniyle akut ya da kronik yakınması olan hastalardır. Ağrı, mevcut veya olası doku hasarına eşlik eden veya hasta birlikte tanımlanabilen, kişiyi duyuşsal olarak rahatsız eden ve emosyonel deneyimdir (1). Ağrı, nosisepsiyonlara bağlı olarak gelişebileceği gibi tüm ağrı durumları nosisepsiyonlara bağlanamaz. Buna göre ağrı, akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut ağrı, primer olarak nosisepsiyona bağlıdır. Kronik ağrı ise nosisepsiyona bağlı olabileceği gibi psikolojik ve davranışsal faktörler önemli rol oynamaktadır (2).

Ağrıyı fizyopatolojisine (nosiseptif veya nöropatik ağrı), etyolojisine (postoperatif ağrı veya kanser ağrısı) veya etkilediği yere göre (baş ağrısı, bel ağrısı, karın ağrısı) sınıflandırmak olasıdır. Böyle bir sınıflandırma ağrı tedavisinde yöntem ve ilaç belirlemede yol gösterici olmaktadır (3).

Asetaminofen (N-asetil-p-aminofenol, parasetamol, APAP) klinik kullanıma 1955 yılında girmiştir (4). Şu anda tüm dünyada en çok kullanılan analjeziktir. Günümüzde dünyada binlerce preparatın içinde bulunmaktadır. Sadece Türkiye’de 2015 itibariyle 300’den fazla ilaç preparatının içinde mevcuttur. Parasetamol oral alımdan sonra mide ve ince bağırsaktan hızla emilir ve karaciğerde metabolize olur (5, 6).

Tedavi dozlarında alındığında parasetamolün %90’ı karaciğerde sülfat ve glukronit ile konguje edilerek metabolize olur. Bu metabolitler daha sonra idrarla atılır (7). Yaklaşık %2’si değişmeden idrara çıkar. Geri kalan %8’lik kısım hepatik sitokrom p450 enzimleri ile (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) N-asetil p-benzokinoimin (NAPQI) isminde toksik ve yüksek oranda reaktif bir bileşie dönüşür (7, 8). Bu sitokrom enzimlerinden en önemlisi CYP2E1’dir.

Farklı genotipe sahip olan hastalarda ilaçlara değişkenlik gösteren yanıtlar alınması, genetik özellikler anlaşıldıkça verilen doz ve ek ilaç kullanımı hakkında bilinçlenmeyi sağlamaktadır (9-11). İlaç metabolize eden enzim genlerindeki genetik değişiklikler, ilaç farmakokinetiğini ve tepkisini değiştirir (6). İnsan CYP2E1 enzimini

kodlayan gen, 10. kromozomda 10q26.3 bölgesinde yerleşmiştir (12). CYP2E1, alkol, endüstriyel kimyasallar, sigara dumanı, ilaçlar ve diğer bazı kimyasal maddelerin biyotransformasyonunda rol oynar (13-18).

Bizim çalışmamızın amacı, asetaminofen etkinliğinin CYP2E1 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu sonuçlar, ulusal toplum sağlığı stratejilerinin planlanması için ilaçların metabolizmasıyla ilgili genetik biyolojik belirteçlerin dağılımını anlamanın ihtiyacını desteklemektedir(6)

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ağrının Tanımı ve Sınıflandırılması

Ağrının başlangıcı insanoğlunun başlangıcı kadar eskidir. İnsanoğlu varolduğundan beri ağrı çekmektedir. Dünya Ağrı Araştırmaları Derneğinin (IASP = International Association for the Study of Pain) ağrı tanımlaması şöyledir: Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir (19, 20).

Ağrı bireyi zarar veren durumlardan uzaklaştırmak ve gelecekte de benzer deneyimlerden sakındırmak için motive eder. Birçok ağrı, ağrı veren uyarı geçtikten ve yara iyileştikten sonra yok olur (21). Bazen uyarı geçmesine rağmen ağrı devam eder; bazen de hiçbir ağrı oluşturacak uyarı ya da hasar olmamasına rağmen ağrı oluşur (22).

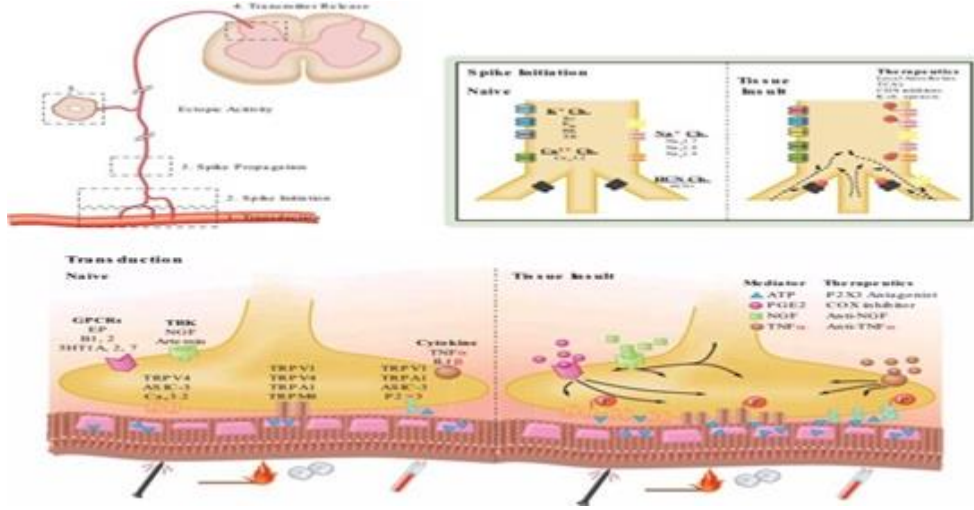
Nosisepsiyon, potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek uyarılar tarafından, özellikle ağrılı uyaranlara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyaranlara karşı, sinir sistemi içinde nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoryal aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir. Tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosiseptif nitelikte değildir (23).

#### 2.1.1 Ağrı Mekanizmaları

Ağrının algılanması özelleşmiş reseptörler olan nosiseptör ismi verilen nöronlarla sağlanır. Ağrı yüksek eşikli reseptörler tarafından algılanır, myelinli kalın A beta, myelinli ince A delta ve myelinsiz C lifleri tarafından iletilir. Myelinli sinirler tarafından taşınan ağrı keskin ve iyi lokalize edilirken, C liflerinin taşıdığı ağrı künt yanıcı tarzda ve iyi lokalize edilemeyen özelliktedir. Cilt ve visseral dokular A delta ve C liflerinden zengindir. Travma, iskemi, enflamasyon, kontraksiyon benzeri durumlarda uyarılır ve ağrı iletimini başlatırlar.



Hasarlı dokudan nosiseptörleri çevreleyen alana sitokinler, serotonin, lökotrienler, norepinefrin, bradikinin, inflamatuvar nörotransmitterler, protaglandinler, histamin, hidrojen ve potasyum iyonları gibi nöromedyatörler salgılanır (şekil 2.).



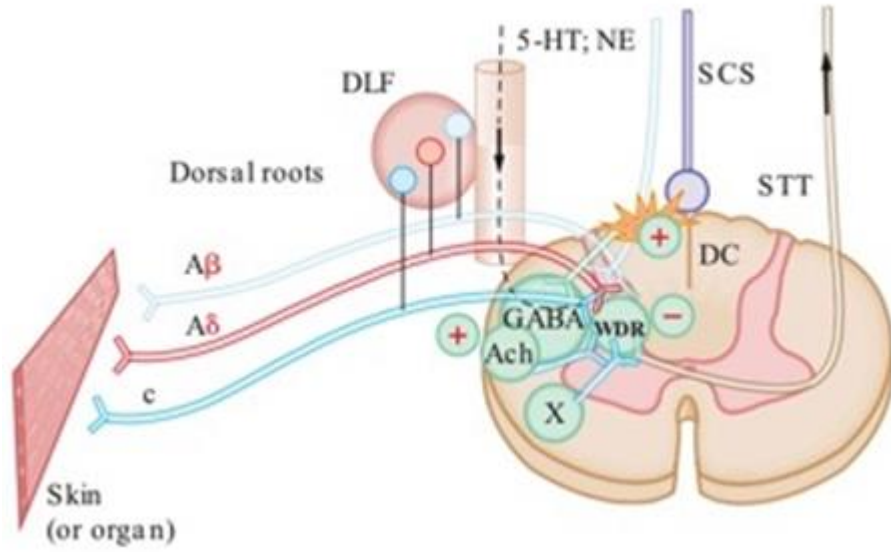
**Şekil 1** Nosisepsiyon (24)

Travma ve nöromedyatörler tarafından aktive edilen nosiseptörler periferik sinirler aracılığı ile uyarıyı medulla spinalis arka boynuzuna taşırlar. Ağrıyı taşıyan periferik sinirlerin 1. nöronları arka kök ganglionlarında bulunur. Birinci nöronların sinaps yaptıkları gri cevher Rexed tarafından 10 laminaya ayrılmıştır. (Tablo 1.)

**Tablo 1** Rexed Laminaları (25)

<b>Lamina I</b>	En dışta bulunur. Görevi küçük çaplı afferent liflerden gelen uyarıları almaktır
<b>Lamina II ve III</b>	Substansiya jelatinoza (affernetlerin çoğu burada sonlanır)
<b>Lamina IV</b>	Kalın kutaneal afferentler sonlanır. Ağrı oluşturmayan impulsları taşır.
<b>Lamina V</b>	Tüm vücuttan gelen afferentler ulaşır
<b>Lamina VI</b>	Ağrısız uyarılarla ilişkilidir
<b>Lamina VII-IX</b>	Ön boynuzda yer alır. Ağrı iletiminin assendan yolunu oluşturur
<b>Lamina X</b>	Spinal kanal çevresinde yoğunlaşmıştır. Yüksek şiddette stimulusları iletir

Buradan ayrılan lifler medulla spinalis içinde arka kök içinde substansiya jeletinoza da arka boynuz hücrelerinden oluşan 2. nöron ile sinaps yaparlar (Şekil 3.). İkinci nöron aksonları çapraz lateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak spinotalamik ve sinomezensefalik traktuslardan oluşan ventriküler lateral funikulus ile taşınır, talamusa ulaşır 3. nöron ile sinaps yapar. Bu nöronun çıkan afferentler ise korona radyatadan geçerek serebral korteks ve lateral talamus ile bağlantı kurar. Bu bağlantılar ağırlı uyarıların lokalizasyonu, yer, zaman ve şiddet algılamasını sağlar.

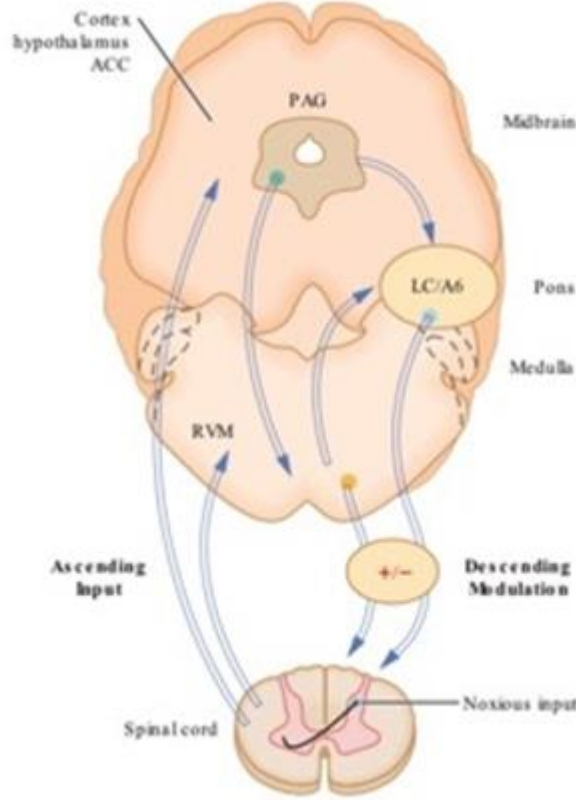


## Şekil 2 Sinaptik nöron (26)

Duyusal afferent sinirlerden gelen sinaptik akım normalde aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar küçüktür. Nörotransmitterin merkezinde uyarıların aksiyon potansiyeli oluşturabilecekleri ateşlenme zonu meydana gelir. Bunun çevresinde ise aksiyon potansiyeli oluşturma eşiğinin altında kalan periferik akımların bulunduğu subliminal alan bulunur.

Sinaptik alanda postsinaptik etkilerden sorumlu AMPA, NMDA ve K olmak üzere 3 glutamat reseptörü bulunmaktadır. Bunlar santral sinir sisteminde iletinin modülasyonunda önemli rol oynayan eksitator nörotransmitter reseptörleridir. Eksitator sinapslarda NMDA reseptörleri yoğun, AMPA reseptörleri ise az oranda bulunurlar. K reseptörünün ise presinaptik inhibitör etkili gama amino bütirik asit (GABA) regülasyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (Şekil 4). Bu nedenle

preemptif analjezi kavramı son yıllarda öne çıkmıştır. Buna göre ağrılı uyaran başlamadan nosiseptörlerin bloke edilmesi ile santral sensitizasyonun önlenilebileceği ve daha güçlü bir analjezi sağlanabileceği düşünülmektedir.



### Şekil 3 Ağrının desendan inhibisyonu (27)

Tedaviyi yönlendirmek için ağrının karakterinin belirlenmesi gerekmektedir. Ağrının akut veya kronik olarak belirlenmesinde ağrının özelliği ve devam etme süresi belirleyici olmaktadır (27).

**Akut Ağrı:** Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Akut ağrı; bir sendrom ya da bir hastalık değil, bir semptomdur (28). Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Akut postoperatif ağrı buna iyi bir örnektir (23).

**Kronik Ağrı:** Kronik ağrı, akut patolojik durumun geçmesine rağmen devam eden ya da kronik doku patolojisi ile birlikte olan ağrıdır (29). Sıklıkla travmatik ve dejeneratif seyreden spinal problemlerde görülmektedir. Bel ağrısı sikayeti olanların çoğu tedaviye gereksinim duymazlar. Ancak, % 2-8 kadarı tıbbi tedaviye gereksinim duyar ve konservatif tedaviye oldukça iyi yanıt verirler (30).

Daha önceki yayınlarda 3-6 ay arasında iyileşmeyenler kronik bel ağrısı olarak kabul edilirken son yayınlarda bu süre 7-8 haftaya kadar inmiştir (27). Çeşitli kronik ağrılar akut ağrılardan farklı bir biçimde, endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut haline gelmiştir. Dünyada her yıl kronik ağrıya bağlı olarak 700 milyon iş günü ve 60 milyar dolar zarar meydana geldiği tahmin edilmektedir (31).

## **2.2 Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçümü**

Ağrıyı algılama, tanılama ve ağrıya karşı verilen reaksiyonlar kişiden kişiye değişiklik gösterdiği için, hastadan çok detaylı bir öykü almak, hastayı devamlı gözlemek, uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak, hastanın başlangıçta değerlendirilmesinde yardımcı olacağı gibi sonraki değerlendirmeler için de yol gösterici bir kaynaktır (32).

Ağrının subjektif bir kavram olması nedeniyle, objektif olarak ölçümü mümkün değildir. Ağrı ölçüm araçları, ağrı deneyiminin farklı boyutlarını değerlendirmede objektif yöntemler sağlar (33). Ağrı değerlendirmesinde ölçek kullanımı hastanın sayılar ya da kelimelerle bildirdiği ağrı şiddeti ve niteliğini olabildiğince objektif hale dönüştürmeye olanak vermektedir (34).

### **Ağrı Değerlendirilmesinde Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:**

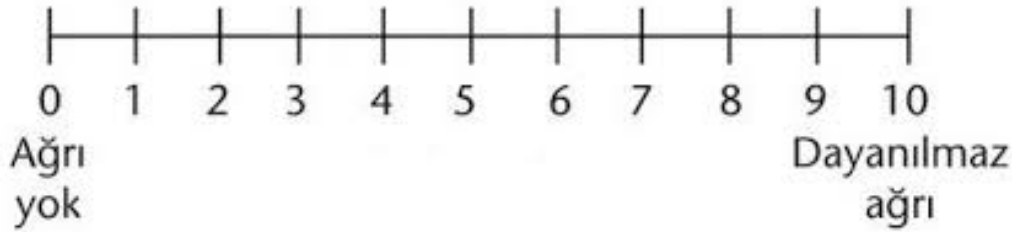
- Ölçümün amacı belirlenmelidir.
- Hastanın ağrı ifadesi ve ağrıya karşı geliştirdiği davranışsal tepkilere ön yargı ile bakılmamalıdır.
- Farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır.

- Hastaya ağrı ve değerlendirmeye ilişkin güvenilir bilgi verilmelidir.
- Ağrı değerlendirmesinde multidisipliner ekip yaklaşımı, herkesçe benimsenen ve farklı yorumlara neden olmayan ağrı ölçekleri kullanılmalıdır (32, 35).

Günümüzde ağrı ölçümü, tek boyutlu, çok boyutlu ve objektif kriterli ağrı değerlendirmesi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ağrının tipi, hastanın, ölçeği kullanacak hekim ve hemşirenin özelliği gibi birçok faktörün kullanılacak ölçeği belirlemede etkili olduğu bilinmektedir (34).

### 2.2.1 Görsel Ağrı Skalası- GAS (Visual Analog Scale - VAS)

Bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde diğer yöntemlere göre duyarlılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastanın yorgun durumda olması işaretlemeyi rasgele yapabilmesine, bu da değerlendirmede yanılırlara neden olabilmektedir (34)(Şekil 5).



Şekil 4 VAS ağrı skalası (36)

### 2.2.2 Ağrı Değerlendirilmesinde Kullanılan Çok Boyutlu Ölçekler

Çok boyutlu ölçekler, ağrıyı tüm yönleriyle ele almalarına karşın, tek boyutlu ölçeklere göre ağrı değerlendirmesinin daha uzun sürmesi ve bazılarının anlaşılmasının güç olması, bu ölçeklerin özellikle akut ağrıda ya da tedavi etkinliğini değerlendirmede ağrı şiddetini ölçmek amacıyla kullanımını sınırlamaktadır. Ancak kronik ağrılarda ağrının tüm yönlerini değerlendirmek amacıyla belirli zamanlarda uygulanmasının yararlı olacağı düşünülmektedir (37).

**McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire; MPQ):** Ağrı özelliklerinin tanımlanması için çok sayıda kelime kullanılabilir. Melzack ve Targerson tarafından 1971’de geliştirilen, 1975 yılından beri yüzün üzerinde çalışmada kullanılan, ondan fazla dile çevrilen MPQ’nun ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Yazıcı, Eti-Aslan ve Olgun tarafından yapılmıştır (37).

Ağrı kalitesini tanımlayan kelimeler üç ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

- Duyusal (sensory),
- Duygusal (affective),
- Değerlendirici (evaluative).

Bu ankette her bir grup 20 takım ağrı değerlendiren kelimededen oluşur. Hastalar ağrıları ile ilgili takımı seçip, her seçilmiş grupta ağrısını en iyi tanımlayan kelimeyi işaretlerler. Her grup 2 ile 6 arasında kelimeye sahip olup, bu kelimeler ağrının şiddet düzeyini tanımlarlar. İlk 10 takım duyusal, sırası ile 5 15 takım duygusal olup, 16 takım da değerlendiricidir. Son 4 takım değişik kelimelerden oluşur. Her bir ölçümdeki skor, toplam skoru oluşturur (38).

Diğer çok boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri; Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ), Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card; MPAC), Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP) ve Karşıt Yöntem Karşılaştırılmasıdır (Cross-Modalify Matching; CMM) (39).

## **2.3 Baş Ağrısı**

Baş ağrısı, toplumda çok sık görölmesi, iş gücü kaybına neden olması, bazen de hayatı tehdit eden hastalıkların belirtisi olabilmesi nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir durumdur (40).

Baş ağrısı ana semptom veya eşlikçi belirti olarak her aşamadaki hekime en sık başvuru nedenlerinden biridir. Baş ağrıları bir hastalık olarak ele alındığında, aynı dili konuşmak açısından sınıflandırma süreci anlam kazanmıştır. Önceleri çalışmalarda dahil etme ve dışlama kriteri olarak başlayan süreç, sonrasında ekip çalışması ile yapılan sınıflamalara uzanmıştır. Baş ağrıları için ortak dil konuşma çabası ilk kez 1955'te Vahlquist tarafından önerilen migren tanı ölçütleri ile başlamıştır (41).

### **2.3.1 Baş ağrısı epidemiyolojisi**

Baş ağrısı insanların en sık yaşadığı ağrı türlerinden biridir. Baş ağrısı sık görölmesi ve kişilerin sosyal aktivitelerini ve çalışmalarını bozucu etkisinin olabilmesi nedeniyle kişiyi ve toplumu ekonomik olarak olumsuz yönde etkilemekte ve önemli düzeyde engel yaratmaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) migrene kıyasla daha az yüke neden olsa da, migrenden daha sık görölmesi nedeniyle topluma getirdiği toplam sosyal yükün migrenden fazla olduğu belirtilmektedir (42).

Baş ağrısı nedeniyle işe gidememe üzerine Amerika'da yapılan bir çalışmada, hem kronik hem epizodik GTBA nedeniyle çok sayıda işe gidilemeyen gün olduğu bildirilmiştir. Avrupa'daki benzer bir çalışmada gerilim tipi baş ağrısı nedeniyle işe gidilemeyen gün sayısının migren nedeniyle olanlardan üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (43).

## **2.4 Servikal Spinal Ağrı (Boyun Ağrısı)**

Boyun ağrısı üstte superior nuchal çizgi, altta T1 spinöz çıkıntısından geçen hayali çizgi ve yanlarda boynun lateral kenarları arasında kalan alandan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmaktadır (44). Boyun ağrısı başa, gövdeye ve üst ekstremiteye yayılabilmektedir (45).

Boyun ağrısının süre, sıklık, etyoloji, ağrı lokalizasyonu ve ağrı tipine göre sınıflandırılması olasıdır. Uluslararası Ağrı Araştırması Derneği tarafınca 7 günden daha az süren boyun ağrısı akut, 7 günden fazla 3 aydan kısa süren boyun ağrısı subakut, 3 ay ve üzeri süren boyun ağrısı kronik olarak tanımlanmıştır (46). Bel ağrısına benzer şekilde akut boyun ağrılarının da çoğunluğu 2 ay içinde geriler, ancak %50 kadarı devam eder veya 1 yıl içinde tekrarlar (47).

İnsan hayatının bir döneminde ortaya çıkan boyun ağrısı, toplumun %70'ini etkileyen yaygın bir problemdir (48). Boyun ağrısı yaşam boyu prevalansı ortalama %48 olarak bildirilmiştir. Yetişkin popülasyonun yaklaşık olarak yarısı yaşamlarının bir döneminde boyun ağrısı atağı geçirirler. Kadınlarda ve orta yaşta görülme sıklığı daha fazladır (49).

Çalışma koşulları ile boyun ağrısı arasında net bir ilişki saptanamasa da, bedensel olarak aktif çalışanlarda boyun ağrısı sıklığı yüksektir. Kronik boyun ağrısının kötü postür, mental ve fiziksel stres, depresyon ile ilişkisi de bildirilmiştir (50).

Etyolojik olarak boyun ağrısının en sık görülen nedenleri arasından bazıları şöyledir:

#### **2.4.1 Non-spesifik boyun ağrısı (NBA)**

NBA servikal kaslarda gerilme, intervertebral eklemlerde yıpranma ve çeşitli mekanik nedenlerden oluşan boyun ve omuz ağrısını kapsamaktadır (42). NBA etyolojisine bakıldığında kötü postür, anksiyete, servikal zorlanmalar veya kişinin işine bağlı aktiviteler ile ilişkili ortaya çıktığı görülmektedir ve genelde birden çok nedene bağlıdır (51).

#### **2.4.2 Servikal Spondiloz**

Servikal spondiloz, dejeneratif disk hastalığına sekonder faset eklem ve ligamandaki dejenerasyon ve vertebrada reaktif kemik değişiklikleri ile karakterize olan bir durumdur. Spondilozda disk mesafesinde daralma ve end-plateelerde biyomekanik stres sonucu vertebrada skleroz, end-platede düzensizlik ve osteofitler



gelişebilmektedir. Fasetlere binen yük artması ve osteofitler, transvers foramenlerde daralmaya sebebiyet verir (52).

Servikal vertebra omurganın en hareketli bölümü olması nedeni ile bu bölgede daha erken yaşlarda dejeneratif değişiklikler görülür. Ağrı, boyunda tutukluk, sinir kökü irritasyonları, myelomalazi, vertebroziler yetmezlik ve disfajiye sebep olur. Servikal hareket segmentinin dejenerasyonu osseoligamentöz yapıların üzerindeki tekrarlayan hareketlerin, stres ve strainin etkisidir. En hareketli segmentler olan C5-6 ve C6-7 dejenerasyonun en sık görüldüğü yerlerdir (52).

### **2.4.3 Miyofasiyal Ağrı Sendromu**

Omurga ve destek yapıları ile ilgili problemler mekanik ağrılara sebep olur, en yaygın örnekleri faset eklem, diskojenik ağrılar ve myofasiyal ağrılardır. Miyofasiyal ağrı sendromlu hastalarda %85 baş önde postür, %82 yuvarlak omuz postürü mevcuttur (53, 54). MAS asıl neden olarak tetik noktalar ile karakterize primer semptomunun kas ağrısı olduğu bir durumdur. Tetik noktalar ağrılı, küçük, kas disfonksiyonunun kaynağı olan kastaki anormal bölgelerdir (55).

MAS, akut ve kronik kas ağrısı şeklinde görülebilmektedir. Her iki durumda da diğer somatik ve visseral ağrılara benzerdir; künt, acı veren ve tam olarak lokalize edilemeyen bir ağrıdır. Parestezi veya dizestezi gibi sensoriyel bir komponent eşlik edebilmektedir (56).

### **2.4.4 Fibromiyalji Sendromu**

Kronik yaygın vücut ağrısı, çok sayıda hassas nokta, eşlik eden sabah tutukluğu, uyku düzensizlikleri, halsizlik, yorgunluk gibi bulgularla karakterize bir sendromdur (57). Bilateral yaygın boyun, sırt ve bel bölgesinde ağrı yanında sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon, anksiyete, Raynaud fenomeni, parestezi, dermagrofizm gibi semptom ve bulgular görülür (50). En yaygın kullanılabildiği 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleridir (58). Son olarak 2013 yılında ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki

sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir. Tedavi semptomlara yönelik olup amaç ağrının azaltılması ve fonksiyonelliğin kazanımıdır.

## **2.5 Sitokrom P450 Enzim Ailesi**

Sitokrom P450 (CYP450) monooksijenaz enzimleri olgun eritrosit ve iskelet kası hücreleri dışında, tüm memeli hücre tipleri ve prokaryotlarda bulunan bir hemprotein ailesini teşkil ederler. Bu enzimler 450 nm' de absorbans gösterdiklerinden sitokrom P450' ler olarak isimlendirilmişlerdir. İnsan genomunda 57 tane CYP450 kodlayan gen bulunmaktadır (59).

İnsan CYP2C subfamilyası enzimleri 10. kromozomun 10q24.2 bölgesinde kodlanmış olup, 300 kilo baz genomik DNA içerir. Baz dizilimi benzerliklerine göre P450 sistemi 40 farklı aile içinde sınıflandırılır (60).

Memelilerdeki tüm CYP450' ler membrana bağlı şekilde bulunurlar. Çoğu endoplazmik retikulumda bulunmalarına karşılık, mitokondride lokalize olanları da vardır (60). Sitokrom p450 ailesi CYP1, CYP2, CYP3, CYP4 ve CYP>4 enzimlerinden oluşur .

Sitokrom P450 Enzimleri, en çok karaciğer hepatositlerinde olmak üzere gastrointestinal kanal mukazası ve lümeni, akciğerler, böbrekler, cilt santral sinir sistemi, plazma eritrositler, ağız mukozası, diş etleri ve plasenta gibi birçok yapıda bulunur (61).

CYP450'ler fonksiyonlarını yerine getirmek için bir elektron transfer zincirine ihtiyaç duyarlar. Endoplazmik retikulum içindeki bu kaynak NADPHsitokrom P450 redüktaz enzimidir. Mitokondrial P450'ler demir-sülfür protein adrenodoksin ve flavoprotein adrenodoksin redüktazlı elektron transport zincirinden faydalanırlar. Mitokondride ayrıca elektronlar redoksin redüktaz ile NADPH tarafından redoksine transfer edilir ve ardından CYP'lere transfer edilirler (62, 63).

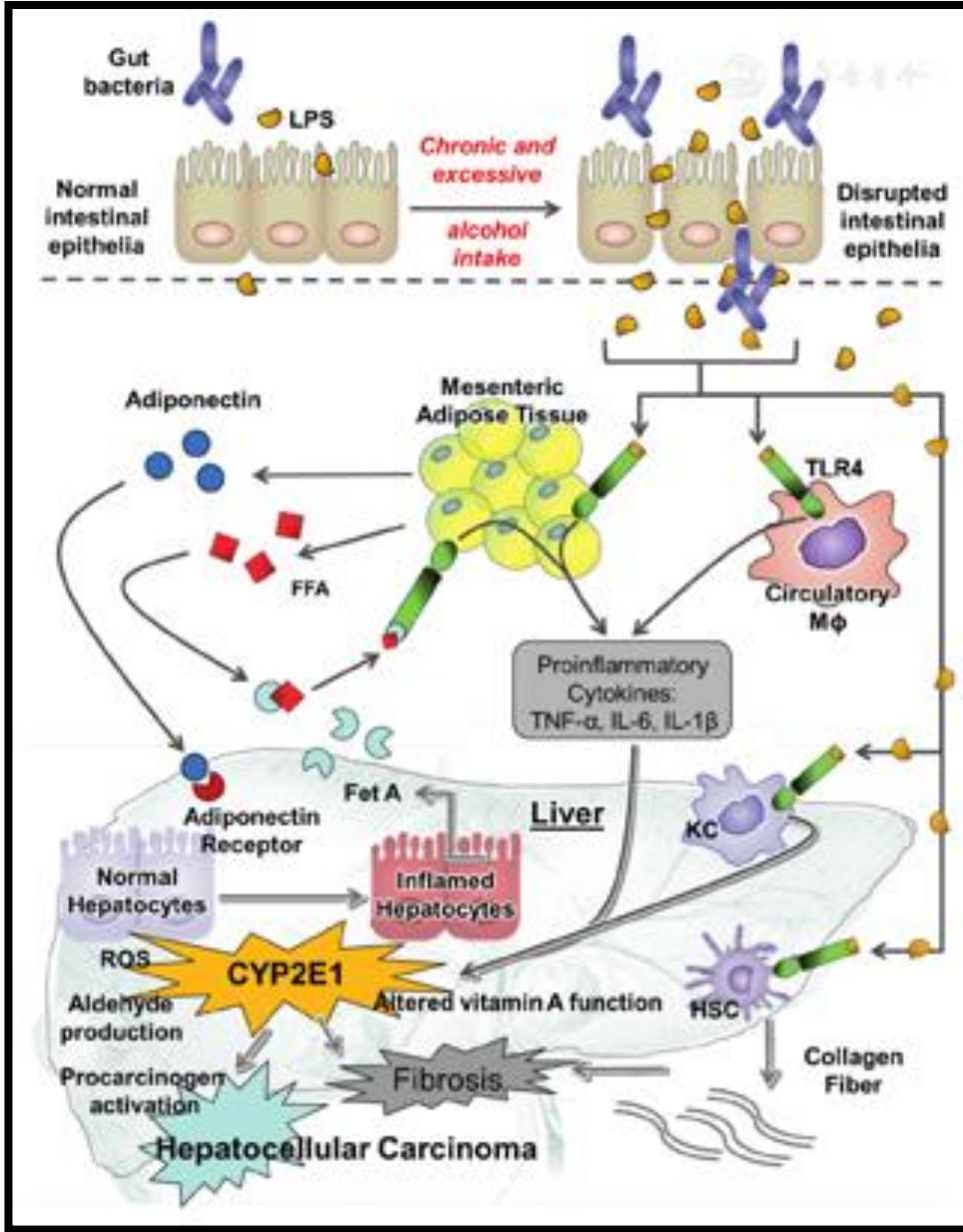
### 2.5.1 CYP2E1Enzimi ve Önemi

CYP ailesinin bir üyesi olup toplam CYP'lerin %10'unu oluşturur. Karaciğerde diğer CYP'lerle birlikte ksenobiyotik metabolizmasında görev alır. Çok küçük molekül ağırlığına sahip ksenobiyotiklerin oksidasyonunda görev alırlar. Bu kimyasallar arasında etanol, aseton, benzen, halotan ve kloraksozon bulunur. CYP2E1 insanda 10. kromozom üstünde bulunur. 11413 Baz çiftine, 9 ekzona ve belirgin TATA kutularına sahiptir.

Daha çok karaciğerde olmak üzere böbrek akciğer gibi diğer organlarda da bulunurlar. Karaciğerde yaklaşık %15 oranında ifade edilir. CYP2E1 bronşiyal mukozada ve beyinde de ifade edilir. Beyinde hipokampus, medulla ve substantiya nigra bölgesinde tespit edilmiştir.

Sigaranın içinde bulunan nitrozamin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pridyl)-1-butanone (NNK) deney hayvanında akciğer kanseri oluşturması, akciğer kanserli hastaların akciğer dokusunda tespit edilmesi önemlidir. NNK vücutta metaboliti olan 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pridyl)-1-butanol (NNAL) şekline dönüşür. NNK/ NNAL oranındaki değişiklik organa özel karsinojenik etkisinde önemli rol oynamaktadır (64).

CYP'ler içinde CYP2E1'in özel önemi vardır; çünkü bazı küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin (etanol, aseton, ilaçlar, asetaminofen), izoniyazid, kloroksazon, florlu anestetikler ile bazı benzen, N-nitrozo dimetil amin ve stiren gibi prokarsinojenleri metabolize eder (65-67). Diğer taraftan sigara dumanında bulunan nitrozaminleri, benzen ve vinil klorürü karsinojenik metabolitlerine dönüştürmede önemli görev üstlenen form ise yine CYP2 ailesinden CYP2E1'dir. Bu kimyasallar içinde nitrozaminlerin aktivasyonu oldukça önemlidir. CYP2E1 karsinojenez oluşumundan da sorumludur (Şekil 7). CYP2E1 ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katkıda bulunarak oksidatif stres oluşumunu da artırır.



**Şekil 5 Karsinogenez gelişim basamaklarında CYP2E1 (68)**

Nitrozamin sigara dumanı (69), et ve viskide (70) bulunur. Karsinojenik metabolitlerine CYP2E1 ile dönüşümü hayvan modellerinde gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar CYP2E1 geninden yoksun farelerin nitrozaminin karsinojenik etkisine duyarsız olduğunu göstermiştir. Oysa bu geni içeren farelerde nitrozamin karsinojenik etkisi görülmektedir (70).

CYP2E1'in diğer bir substratı da anestezik bir gaz olan halotandır. Özellikle immün sistemi tetikleyerek karaciğerde nekroz ve hepatite neden olarak organ kaybına kadar giden ağır bir hastalığa neden olabilmektedir. Halotan iki ayrı yolla metabolize

olur. Birincisi düşük oksijen ortamında halotan CYP2E1 tarafından indirgenerek bromür iyonu ayrılır. Karbontetraklorürün biyoaktivasyonunda olduğu gibi oluşan radikal doğrudan lipit peroksidasyonuna ve toksisiteye neden olur. Diğer yol ise yüksek oksijen ortamında CYP2E1 halotanı oksitleyerek hidroksile eder. Yine bromür ayrılımı gerçekleşir. Trifloroasetilkolin oluşur. Bu oldukça reaktif bir metabolittir su ile hidrolize edilip trifloroasetik asit oluşabilir ya da bu yapı nükleofilik yapılara atak yapabilir. Proteinle birleşerek antijen oluşur bu da immün sistemi tetikler (71). Ksenobiyotiklerin yanı sıra etilen, glükol gibi endojen maddeleride metabolize edilmesinde CYP2E1 görev almaktadır (72)

CYP2E1'in sorumlu olduğu tüm metabolitler Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2 CYP2E1'in substratları, indükleyicileri ve inhibitörleri**

Substratları	İndükleyicileri	İnhibitörleri
Anestetikler	Dietilditiokarbamat	İzoniiazid
Halotan	(kanserde)	(tüberküloziste)
Ğzofloran	Simetidin	Etanol
Enfloran	Disülfiram	(psiko aktif)
Parasetamol	(alkolizmde)	Aseton
Papsone	Artemisin	(çözücü)
Teofilin	Rifampin	Flunazol
Etanol		Teniposit
Toluen		Tranilsipromin
Asetaminofen		
Anilin		
Benzen		
Kafein		
Kloroksazon		
Dapson		
Enfloran		
Halojenlenmiş alkoller		
Metil formamid		
Nitrozamin		
4-nitrofenol		
Stiren		
Alkoller		

CYP2E1'in diğ er önemli bir özelliğ i de substratı olsa da olmasa da süperoksit anyonu üretmesidir. Oluş an bu ROS'lar alkol oksidasyonu ile oluş urlar. Oldukça nükleofilik olan bu yapı DNA üzerinde kırıklara, bunu takip eden lipid peroksidasyonu ve GSH tüketimi (özellikle mitokondrial GSH) buna bağı lı ve sonuçta da organ hasarı (karaciğ er hasarı) oluş ur (73, 74).

CYP2E1 etanol ile indüklenbildiğ i gibi etanolü de toksik ara metabolitlerine dönüştürmektedir. Kronik etanol alımı karaciğ erde protein birikimine neden olur. Bu birikim etanol sebepli karaciğ er büyümesine katkıda bulunur (75). Yani alkol protein birikimini indüklerken protein katabolizmasını yavaş latır (76).

Görüldüğü gibi CYP2E1 hem substratları hem de metabolitlerinin sebep oldukları oksidatif hasar, karsinogenezis ve karaciğ er hasarı nedeniyle oldukça önemlidir (77).

## **2.5.2 CYP2E1 Enzimi Polimorfizmleri ve Önemi**

CYP2E1'in polimorfik olduğı ve bu polimorfizmlerin ırklar ve etnik gruplar arasında oldukça farklılık gösterdiğ i belirtilmektedir (78). Bu polimorfizmler içinde en çok araştırılanlar CYP2E1\*5B, CYP2E1\*6 ve CYP2E1\*7B polimorfizmleridir. CYP2E1\*5B, CYP2E1 polimorfizmleri içinde en çok çalış ılanıdır (RsaI/PstI RFLP; C-1053T/G-1293C). Polimorfizm, genin 5' bölgesinde bulunur ve enzim ekspresyonunu ile ilgilidir. Diğ er bir polimorfizm ise CYP2E1\*6 polimorfizmi (DraI RFLP: T7632A) olup intron 6 da oluş ur (79). Bu da kloroksazon metabolizmasında düş üşe neden olur ve tek iplik DNA kırıkları ile ilgilidir (80). CYP2E1\*7B yeni bulunan bir mutasyon olup promoter bölgede bulunur. Bu polimorfizmin enzimin düzenlenmesinde ve ekspresyonunda etkili olduğ undan ş üphelenilmektedir (15).

## **2.6 Parasetamol (Asetaminofen)**

### **2.6.1 Parasetamolün Tarihçesi**

Parasetamol içeren ilaçların ana bileş iğ i asetanilid, tıbb a 1886 yılında Cahn ve Hepp tarafından tesadüfen keş fiyle girdi. Son derece toksik olduğ unun anlaş ılması üzerine türevleri denendi (81). Bunların içinde fenasetin uygun bulunarak 1877'de

tedavide kullanılmaya başlandı. Fenasetin nefropatiyle ilişkilendirilene kadar yaygın olarak kullanıldı. Parasetamol ilk kez 1877'de Harmon Northop Morse tarafından p-nitrofenolün asetik asitle redüksiyonu sonucu sentezlendi. Fakat parasetamolü klinikte ilk olarak 1893'te Von Mering kullandı. 1948'te Brodie ve Axelrod parasetamolün fenasetin ve asetanalidin aktif metaboliti olduğunu ve daha az toksik olduğunu bildirdiler (82). Parasetamol 1955 yılında Amerika'da para-acetylaminophenol'ün kısaltması olan Tylenol adıyla, 1956 yılında ise parasetamol 500 mg tablet halinde Panadol adı altında İngiltere'de piyasaya sürüldü. Reçeteli ve reçetesiz satılan, güvenli bir analjezik ve antipiretik olarak önem kazanan parasetamol çok çeşitli kombinasyonlarla marketlerdeki yerini alırken 1960-1970 yıllarında reçetesiz alınan ağrı kesicilerin toksik olduğu yönündeki fikir yaygınlaştı. Fakat 1980'li yıllarda aspirinin Reye sendromuyla ilişkilendirilmesi tekrar parasetamolün tercih edilmesini sağladı (83).

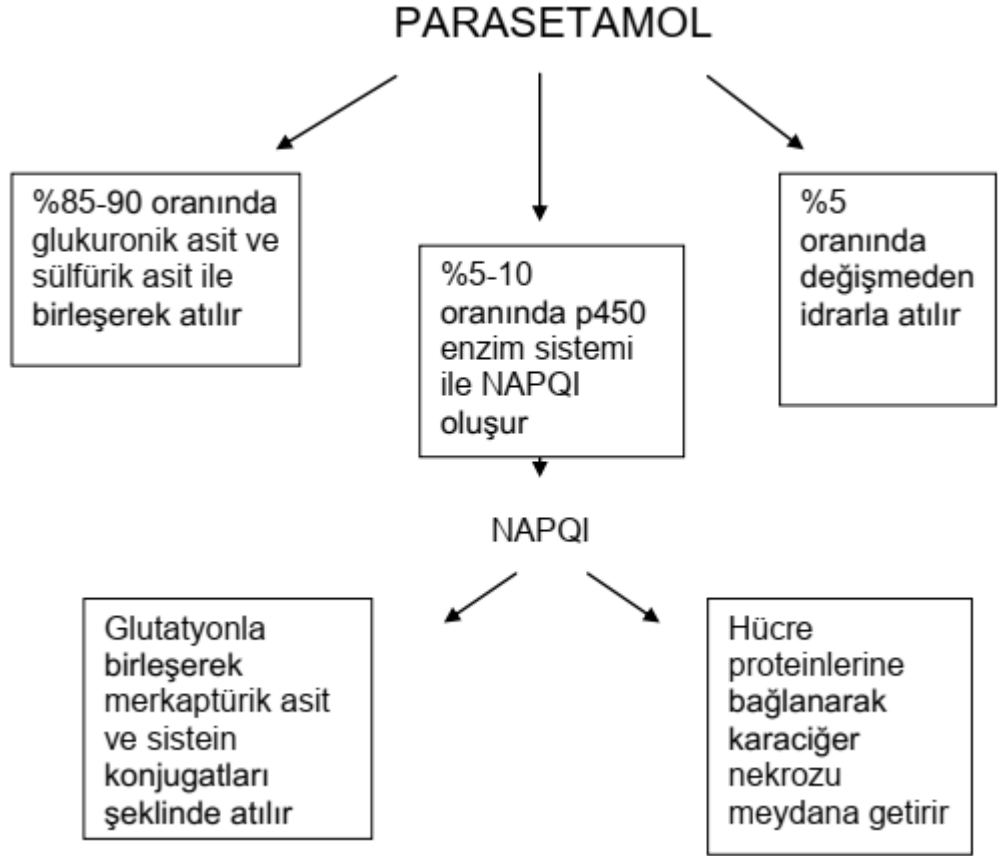
### **2.6.2 Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri**

Parasetamol güçlü bir analjezik ve antipiretikdir. Sentetik nonopioid bir p-aminofenol derivesi olan parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid'dir. Moleküler formülü  $C_8H_9NO_2$ ' dir. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası  $169\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' dir. Parasetamolün oral alımında emilim %60-98, rektal formunun emilimi %40 civarındadır. Plazma proteinlerine %10-30 arasında bağlanır. Plasenta ve kan-beyin bariyerini geçer (84). Parasetamol antiinflamatuvar özelliklere sahip değildir, inflamasyona bağlı hastalıklarda tek başına kullanılmaz. Gastrik lezyonlara neden olmaz. Trombosit agregasyonunu önleyici etkisi zayıftır ve kanama zamanını uzatmaz. Parasetamol günümüzde özellikle pediatrie aspirinin alternatifi olarak kullanılmaktadır. Parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla kombine edildiğinde onların analjezik etkilerini artırır. Parasetamol kafein, fenasetin, efedrin, kodein, antihistaminikler gibi ilaçlarla da kombine edilerek grip tedavisinde kullanılır (85). Periferik dokularda parasetamol, zayıf bir siklooksijenaz (COX) inhibitörüdür (86).

### 2.6.3 Parasetamolün Metabolizması

Parasetamol oral yolla alındığında çabuk absorbe edilir ve etkisini erken gösterir. 2 saatte plazma konsantrasyon düzeyi maksimuma ulaşır. Fakat opioidlerle, antikolinergik ilaçlarla hatta yiyeceklerle bile alındığında bu süre uzar. Parasetamol alındıktan sonra 3-4 saat kadar analjezik etki gösterir. Terapötik dozu yetişkinler için günlük maksimum 4 gramdır. Parasetamol karaciğerde metabolize edilir. Normal dozlarda alınan parasetamolün büyük bir kısmı glukoronik asit ve sülfat ile (%85- 90) konjuge olarak böbreklerden atılır. %5'lik kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Az miktarda parasetamol (%5-10) ise P450 enzim sistemi ile (başta CYP2E1, CYP1A2, CYP2A6 ve CYP3A4) toksik bir metabolit olan NAPQI'ya dönüşür (87). Bu metabolit glutatyon tarafından inaktif metabolitlere çevirilerek böbreklerden atılır. Overdoz alımlarda fazla miktarda oluşan NAPQI glutatyonu tüketir. NAPQI' nın bu etkisi özellikle glutatyon metabolizması açısından önemlidir. Glutatyonun tükenmesine bağlı olarak NAPQI proteinlerin yapısında bulunan sisteine bağlanır. Bu tip kovalent bağlanma proteinlerin inaktivasyonuna neden olarak hepatik hücre ölümüne yol açar.





**Şekil 6 Parasetamol metabolizması (87)**

#### **2.6.4 Parasetamolün Yan Etkileri**

Terapötik doz aralığında kullanılan parasetamol iyi tolere edilir. Alerjik cilt reaksiyonları (kızarıklık, döküntü), ilaç ateşi ve cilt alerjisine bağlı mukozal lezyonlar nadir de olsa görülmektedir (88). İlaç alımı sonrası hematolojik bozukluklar, hipoglisemi ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (89). Parasetamolün yüksek doz alımında en ciddi yan etkisi, ölümle sonuçlanabilen hepatik nekrozdur (88).

Parasetamolün kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve asit-baz dengesi üzerine herhangi bir yan etkisi yoktur. Mide mukozası üzerine herhangi olumsuz etkisi yoktur ve kanamaya neden olmaz. Protrombin sentezine etkisi zayıftır (90).

### **3. MATERYAL METOT**

#### **3.1 Arastırmanın Tipi**

Araştırma kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışmadır.

#### **3.2 Arastırmanın Yeri ve Zamanı**

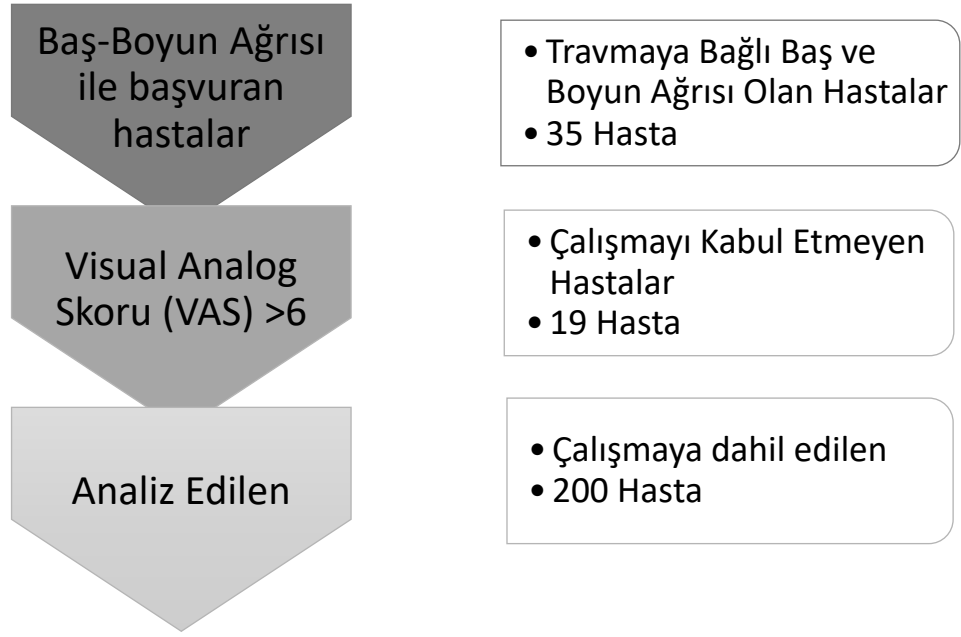
Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, acil servise travmaya bağlı olmayan baş-boyun ağrısıyla başvuran hastalarda parasetamol verilen hastalarda ağrı yanıtı ile CYP2E1 geninin polimorfizmini değerlendirmek amacıyla prospektif olarak planlandı. Bu araştırma etik kurul onayını takiben 07.03.2018 tarihi ile 14.08.2019 tarihleri arasında yürütüldü.

#### **3.3 Etik Kurul İzni**

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.03.2018 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülüp 07.03.2018 tarih ve 60116787-020/17137 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirildi.

#### **3.4 Arastırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü**

Bu çalışma 07.03.2018 ile 14.08.2019 tarihleri arasındaki dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yaklaşık 120 000 erişkin hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat primer olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi bulundu.



**Şekil 7. Hasta Akış Şeması**

Yapılan güç analizi sonucunda, parasetamol tedavisi alan hasta grubunda %30, kontrol grubunda % 5 polimorfizm saptama öngörüsüyle % 80 güç ve % 95 güven aralığında her bir grup için en az 27 kişiye ulaşılması hesaplanmıştır. Çalışmaya 300 kişi alındığında (hasta grubu için 200 , kontrol grubu için 100 ) %95 güvenle % 80 güç elde edileceği hesaplanmıştır.

### **3.5 Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi**

Çalışmaya acil servisimize travmaya bağlı olmayan baş- boyun ağrısıyla başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam veren ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri olgular dahil edildi. Çalışmaya alma ve almama kriterleri çalışma öncesinde belirlendi.

### **3.6. Dahil Etme Kriteri**

Hasta grubu: 18 yaş ve üstü travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrılıyla acil servise başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar (n=200).

Kontrol grubu: 18 yaş ve üstü çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı erişkinler (n=100).

### 3.7. Hariç Tutulma Kriterleri

Hsata grubu:

- Son 6 saat içinde analjezik kullananlar,
- 18 yaş altı hastalar
- Son 24 saat içinde baş-boyun travması öyküsü olan hastalar,
- Karaciğer sirozu tanılı hastalar
- Gebeler,
- Parasetamol veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar,
- Okuma yazma bilmeyenler,
- Acil servise geldiğinde ağrı şiddetini 10cm'lik VAS skalasında 5 cm ve altında işaretleyen hastalar ,
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

### 3.8. Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Çalışma esnasında ilaçlarla ilişkili herhangi bir yan etki (uygulama yeri reaksiyonu, deri üzerinde oluşan kızarıklık, döküntü, kaşıntı, yüzde kızarıklık, mide yanması, mide ağrısı, bulantı, kusma, başağrısı, baş dönmesi, eritem, ürtiker,) gözlemlenmesi halinde gönüllü çalışmadan çıkarılmıştır.

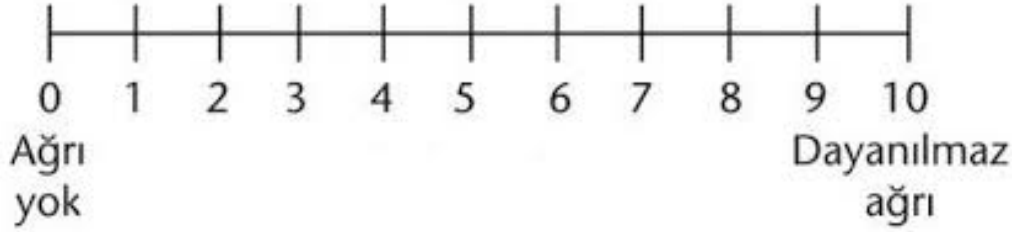
Ağrı şiddetinin ölçümünde, 10 cm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanılmıştır. VAS için hiç ağrı yokluğunda sıfır, en şiddetli ağrı 10 cm olacak şekilde 0 ile 10 arasında belirlemesi istenmiştir. Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 5 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alınarak, standart fenol-kloroform yöntemine göre genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile CYP2E1 genine özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve PCR/DNA dizi analizi tabanına dayalı genotipleme yapılmıştır.

Travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrıları ile acil servise başvuran hastalarda parasetamol (Parol 1000 mg) İV flakon uygulanarak 0, 15, 30 ve

60.dakikada VAS ile ağrıları değerlendirildi, vital bulgu ve gelişebilecek yan etkiler açısından takip edilmiştir. 60. dakikada çalışma sonlandırılmıştır. 60.dakikadan sonra ağrısı (VAS >5) hastalarda tramadol içeren ilaç kurtarıcı ilaç olarak uygulanmıştır.

### 3.9. Araştırmanın Veri Kaynakları

Travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrıları ile acil servise başvuran hastalarda ağrı şiddetinin ölçümünde, 10 cm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. VAS için hiç ağrı yokluğunda sıfır, en şiddetli ağrı 10 cm olacak şekilde 0 ile 10 arasında belirlenmesi istendi.



Şekil 8 Vizüel (görsel) analog skala (VAS) cetveli

Ağrı skorları 0, 15, 30 ve 60 dakikalarda değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/ dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg)0. dakikada kaydedildi.

### 3.10. Araştırmanın İnsan Gücü

Araştırmada verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve analizi araştırmacı tarafından, örneklerin genetik analizi Doç.Dr. Aylin KÖSELER (Pamukkale Üniversitesi Biyofizik AD) tarafından yapıldı.

### 3.11. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi 2018TIPF028 nolu proje için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri bütçesinden karşılandı.

### 3.12. İstatiksel Yöntem

Analizler için IBM SPSS for Windows versiyon 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı(n) ve yüzdeler(%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, 25.çeyrek ve 75.Çeyrek değeri olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram), tanımlayıcı (değişim katsayısı, çarpıklık katsayısı, basıklık katsayısı) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov Testi) incelendi. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmasında bağımsız gruplar t testi (Student t testi); normal dağılım koşulları sağlanmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Ki-kare testi; Ki-kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher exact testi uygulandı. İki'den fazla bağımlı grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırmasında Friedmann testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman Korelasyon analizi uygulandı. İki'den fazla bağımsız grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis Testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Çoklu lineer regresyon analizi ile VAS değişiminin CYP2E1 gen polimorfisine bağlı açıklanma oranı hesaplandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alındı.

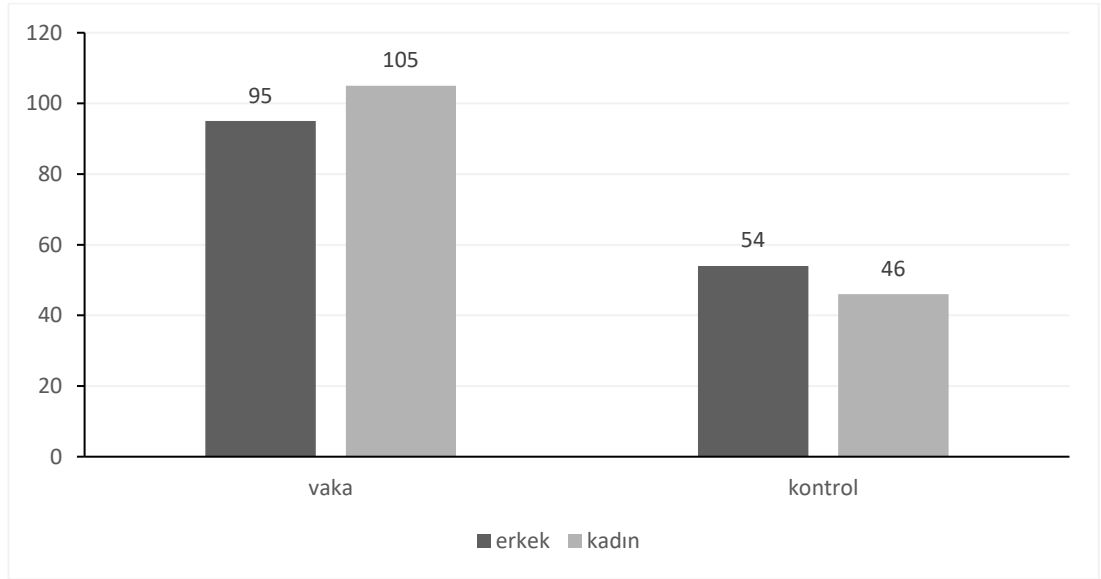
## 4. BULGULAR

Araştırmada yer alan hasta grubu 105 (%52.5) kadın, 95 (%47.5) erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 46 (%46) kadın ve 54 (%54) erkekten oluşmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Cinsiyet Dağılımı**

Cinsiyet	Vaka		Kontrol		Tüm Popülasyon		P*
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	95	47,5	54	54	149	49,7	0,174
Kadın	105	52,5	46	46	151	50,3	

\*Spearsman Kesin Ki-Kare uygulandı.



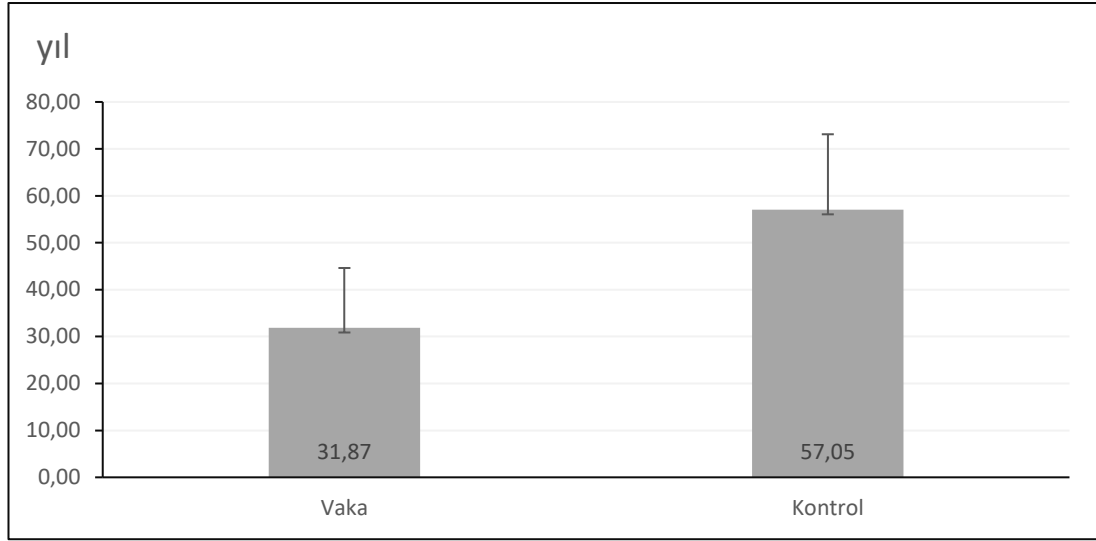
**Şekil 9. Vaka ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı**

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunun yaş ortalaması (57,05) daha yüksektir (Tablo 4).

**Tablo 4. Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması**

Yaş	Ort±s.s.	Ortanca (min.-maks.)	p*
Vaka	31,87±12,75	27 (18-77)	0,0001
Kontrol	57,05±16,07	57 (21-87)	

\*: Mann-Whitney U Testi uygulandı

**Şekil 10. Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması**

Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 124.79 (82-178), diastolik kan basıncı 74.69'dur (50-99). Hasta grubunun ortalama arter basıncı 91.39 (64.67-124.67) ve nabızı ise 84.64'dür (57-132) (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların başlangıç Klinik bulguları**

Hasta grubu (n=200)	Ort±s.s.	Ortanca (min-maks)
Sistolik KB	124,79±18,30	122 (82-178)
Diastolik KB	74,69±11,21	76 (50-99)
OAB	91,39±12,72	91,7 (64,67-124,67)
Nabız	84,64±12,95	86 (57-132)

Hastaların başlangıçtaki VAS değerleri ortalama 8.14'dür. Parasetamol uygulandıktan 15 dakika sonra hastaların VAS değer ortalamaları 5,89'a, 30. dakikada 4.57'ye ve 60. dakikada ise 4.06'ya düşmüştür (Tablo 6).



**Tablo 6. Hastaların Ağrı Skorlarının (VAS) Zamana Bağlı Değişimi**

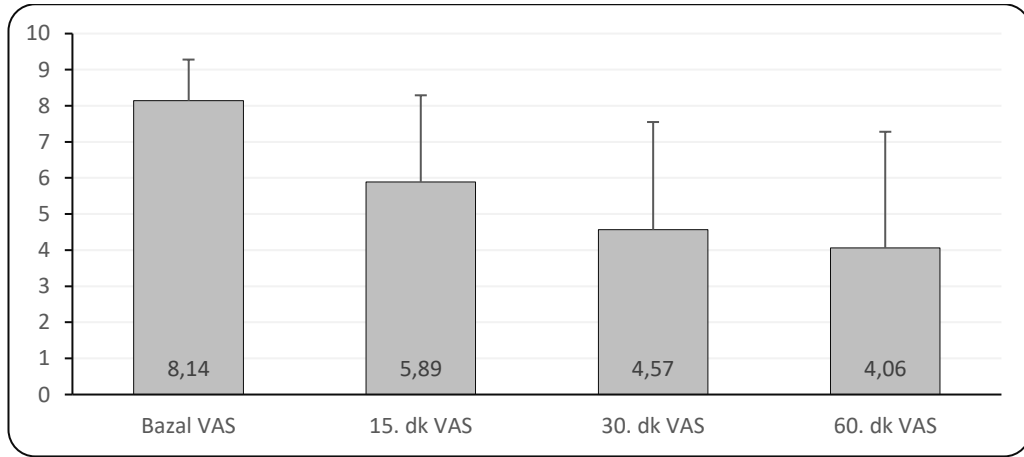
Hasta grubu (n=200)	Ort±s.s.	Med. (min-maks)	
Bazal VAS	8,14±1,14	5 (5-10)	0,000
15. dk VAS	5,89±2,40	6 (0-10)	
30. dk VAS	4,57±2,98	4 (0-10)	
60. dk VAS	4,06±3,22	3 (0-10)	

\*: Friedmann Testi uygulandı.

**İkili Karşılaştırmalar (Düzeltilmiş p değeri)**

Fark	P	r
15-0	0,000	0,524
30-0	0,000	0,515
60-0	0,000	0,482
30-15	0,000	0,854
60-15	0,000	0,830
60-30	0,000	0,957

r: Korelasyon Katsayısı; Spearman Korelasyon Analizi uygulandı.

**Şekil 11. Hastaların Ağrı Skorlarının (VAS) Zamana Bağlı Değişimi**

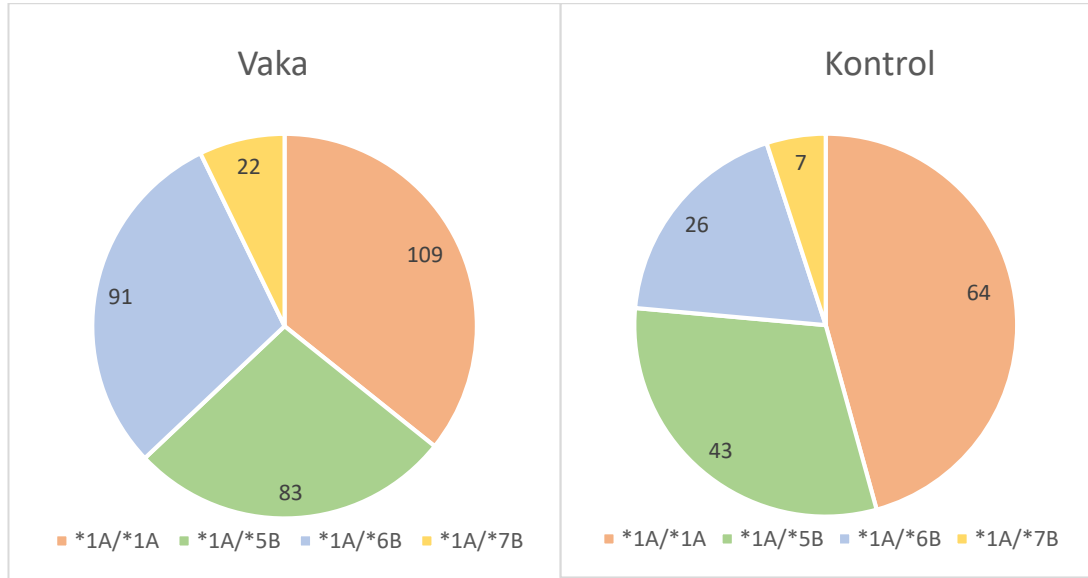
1A/1A geni hasta grubundaki 109 (%54.5) kişide ve kontrol grubundaki 64 (%64) kişide mevcuttur. 1A/5B geni hasta grubundaki 83 (%41.5) kişide ve kontrol grubundaki 43 (%43) kişide mevcuttur. 1A/6 geninin gruplar arasındaki varlık durumu farklılık göstermiştir (p=0,001). Hasta grubundaki kişilerde (91/%45.5) kontrol grubundaki kişilere (26/%26) oranla daha fazladır. 1A/7B geni ise en az gözlemlenen

gen türüdür ve hasta grubunda 22 (%11), kontrol grubunda 7 (%7) kişide vardır (Tablo 7).

**Tablo 7. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Dağılımı**

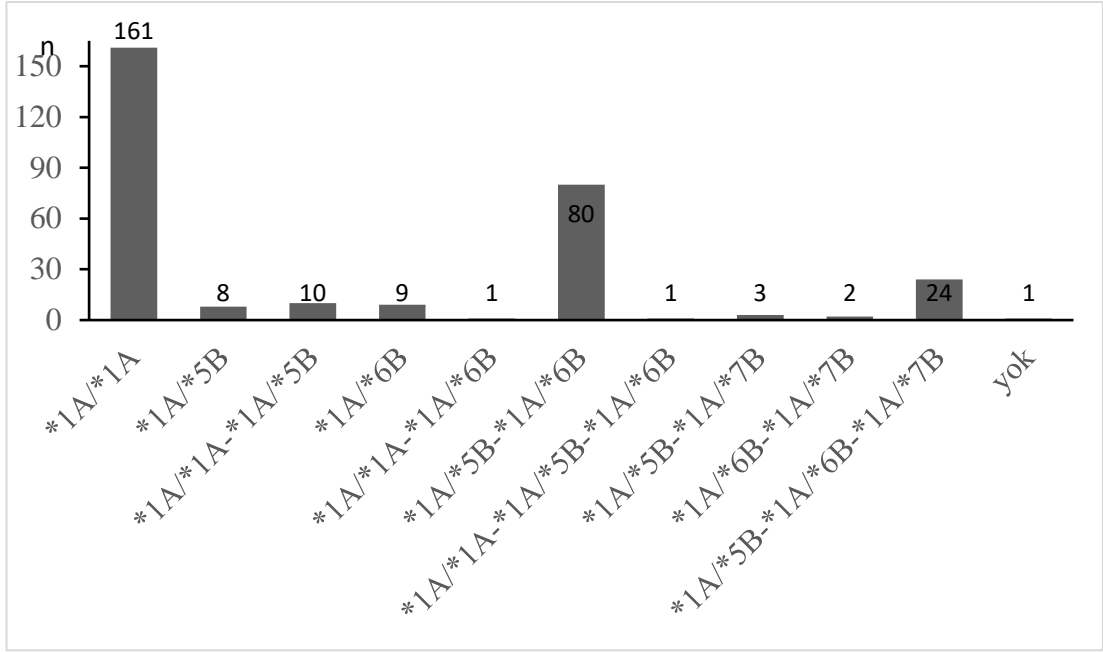
Var/yok	Vaka (n=200)		Kontrol (n=100)		Toplam (n=300)		p*
	n	%	n	%	n	%	
*1A/*1A	109	54,5	64	64	173	57,7	0,450
*1A/*5B	83	41,5	43	43	126	42	0,450
*1A/*6	91	45,5	26	26	117	39	0,001
*1A/*7B	22	11	7	7	29	9,7	0,186

\*Spearsman Kesin Ki-Kare uygulandı.  
Aynı kişide kombine genotip varlığı görüldü.



**Şekil 12. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Dağılımı**

Hastaların en fazla rastlanılan gen grubu 1A/1A genidir. Daha sonra 1A/5B-1A/6 gen kombinasyonu gelmektedir. Bir hastada ise bu gen kombinasyonlarından hiçbirine rastlanılmamıştır (Şekil 13).



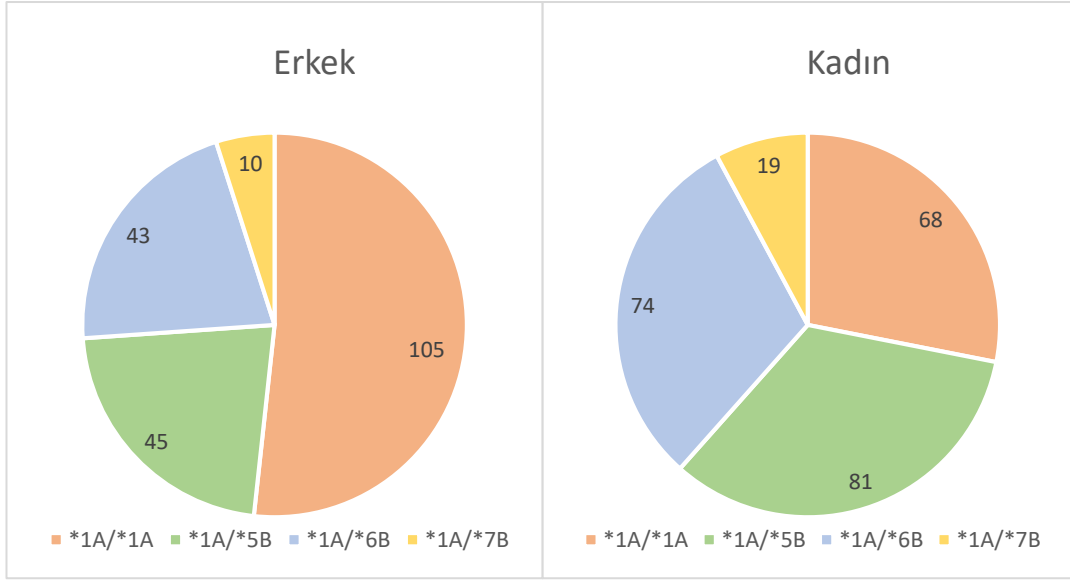
**Şekil 13. Vaka ve Kontrol Gruplarının CYP2E1 Genotip Kombinasyonları**

Hastaların 1A/1A genine sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ( $p=0,0001$ ). 1A/1A geni erkek hastaların 105'inde (%70.5), kadın hastaların 68'inde (%45) vardır. Hastaların 1A/5B genine sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ( $p=0,0001$ ). Erkek hastaların 45'i (%30.2), kadın hastaların 81'i (%53.6) bu gene sahiptir. Hastaların 1A/6 genine sahip olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermiştir ( $p=0,0001$ ). Erkek hastaların 43'ünde (%28.9) ve kadın hastaların 74'ünde (%71.6) bu gen vardır. Hastalarda en az sahip olunana gen grubu 1A/7B genidir ve cinsiyete göre sahip olma durumu farklılaşmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları**

Var/yok	Erkek (n=149)		Kadın (n=151)		p
	n	%	n	%	
*1A/*1A	105	70,5	68	45	0,0001
*1A/*5B	45	30,2	81	53,6	0,0001
*1A/*6	43	28,9	74	49	0,0001
*1A/*7B	10	6,7	19	12,6	0,063

\*Pearson Ki-Kare uygulandı.



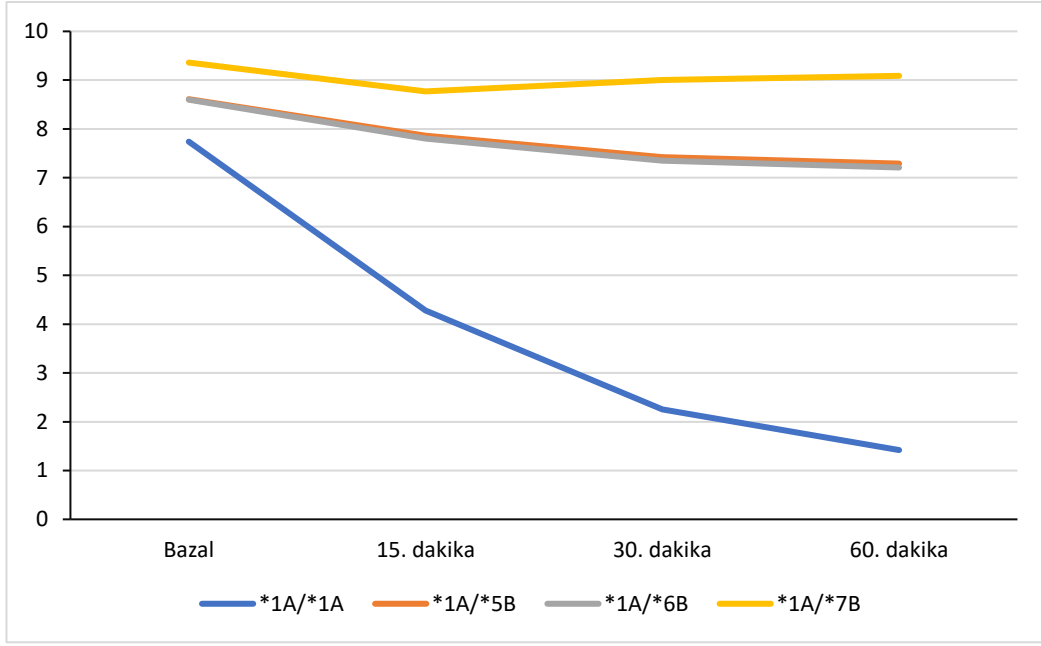
**Şekil 14. Hastaların cinsiyetlerine göre gen dağılımları**

1A/1A genine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 7.74 iken 15. dakikada 4.28'e, 30. dakikada 2.25, 60. dakikada 1.42'e düşmüştür. 1A/1A gen kombinasyonuna sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0.000$ ). 1A/5B genine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 8.61 iken 15. dakikada 7.86'ya düşmüş ve sonraki zaman aralıklarında düşüş daha yavaş gerçekleşmiştir. 1A/5B gen kombinasyonuna sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0.000$ ). 1A/6 genine sahip hastalarda VAS değişimi bazalda 8.60 iken 15. dakikada 7.80'e düşmüş ve sonraki zaman aralıklarında düşüş daha yavaş gerçekleşmiştir. 1A/6 genine sahip hastaların zamana göre VAS değişimleri anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0.001$ ). 1A/7B gen kombinasyonuna sahip hastaların VAS değişimleri zaman aralıklarına göre farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 9. Gen gruplarına göre VAS değişimi**

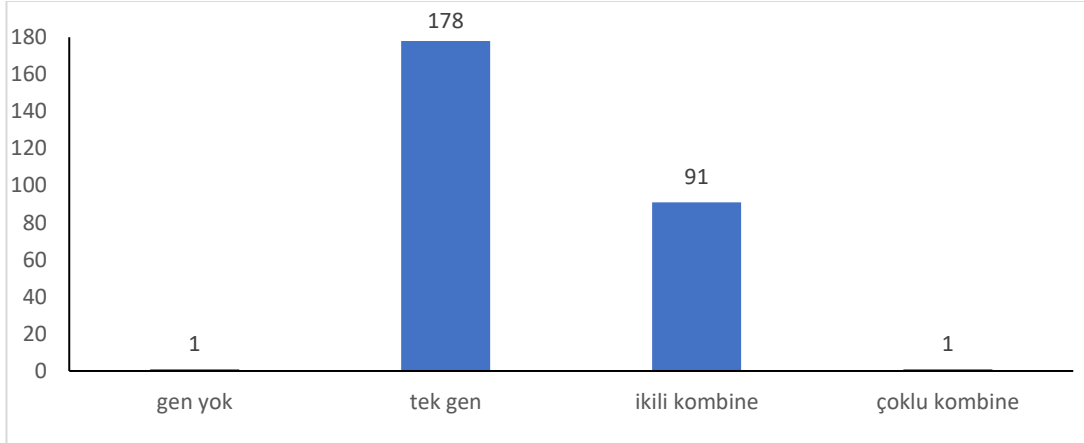
Genotip		Vas değişimi	p*
*1A/*1A	Bazal	7,74±1,08	0,000
	15. dakika	4,28±1,82	
	30. dakika	2,25±1,49	
	60. dakika	1,42±1,20	
*1A/*5B	Bazal	8,61±0,99	0,000
	15. dakika	7,86±1,28	
	30. dakika	7,42±1,52	
	60. dakika	7,29±1,54	
*1A/*6	Bazal	8,60±1,02	0,001
	15. dakika	7,80±1,40	
	30. dakika	7,35±1,62	
	60. dakika	7,21±1,68	
*1A/*7B	Bazal	9,36±0,66	0,063
	15. dakika	8,77±0,75	
	30. dakika	9,00±0,76	
	60. dakika	9,09±0,68	
Friedman Test			

1A/1A, 1A/5B ve 1A/6 genine sahip olan hastalarda, başlangıç VAS değerleri ilaç uygulandıktan sonra sürekli olarak düşmüştür. 1A/7B genine sahip hastaların VAS değerlerinde, dikkate değer bir azalma olmamıştır (şekil 15).



**Şekil 15. Hastaların genotiplerine göre VAS değişimleri**

Hastalardan 178'i tek gene, 91'i ikili kombine gene, 1'i çoklu kombine gene sahiptir. Bir hasta ise bu gen gruplarından hiçbirine dahil değildir (Şekil 16).



**Şekil 16. Hastaların Gen Dağılımı**

1A/6 gen kombinasyonuna dahil olma durumu ile vaka ve kontrol grubuna arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0.01$ ). Diğer gen kombinasyonlarında gruplara göre farklılık oluşmamıştır ( $p=0.000$ ).

1A/1A, 1A/5B ve 1A/6 kombinasyonuna dail olma durumu cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiştir (p=0.000). 1A/6 kombinasyonuna dail olma durumu cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

VAS-0, VAS-15, VAS-30, VAS-60, 1A/1A, 1A/5B, 1A/6, 1A/7B genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,050).

**Tablo 10. Vaka ve Kontrol gruplarının korelasyonu**

		*1A/*1A	*1A/*5B	*1A/*6	*1A/*7B
Hasta- kontrol	r	0,091	0,014	-,188**	-0,064
	p	0,117	0,805	0,001	0,271
Cinsiyet	r	-,257**	,237**	,207**	0,099
	p	0,000	0,000	0,000	0,086
VAS-0	r	-,381**	,356**	,381**	,387**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
VAS-15	r	-,755**	,713**	,755**	,447**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
VAS-30	r	-,844**	,797**	,844**	,502**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
VAS-60	r	-,855**	,810**	,855**	,524**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
*1A/*1A	r	1,000	-,843**	-,906**	-,382**
	p		0,000	0,000	0,000
*1A/*5B	r	-,843**	1,000	,773**	,339**
	p	0,000		0,000	0,000
*1A/*6	r	-,906**	,773**	1,000	,340**
	p	0,000	0,000		0,000
*1A/*7B	r	-,382**	,339**	,340**	1,000
	p	0,000	0,000	0,000	

r: Korelasyon katsayısı  
Spearsman Korelasyon analizi

Tablo 11'deki lineer regresyondaki VAS değişiminin gen varlığı ve yaş, cinsiyet verilerine göre açıklayıcı değişkenler arasındaki doğrusal ilişki %88,1 olduğu ve VAS değişiminin meydana getirdiği değişimin %77,1'inin bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı görüldü.

**Tablo 11. Model Özeti**

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini standart sapma
1	0,881	0,777	0,771	1,36569

ANOVA tablosu incelendiğinde  $\alpha=0,050$  anlamlılık düzeyinde modelin anlamlı olduğu görülmektedir (F=135,208, p= 0,000).

**Tablo 12. Regresyon ANOVA tablosu**

	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Regresyon	1260,889	5	252,178	135,208	0,0001
Hata	361,831	194	1,865		
Toplam	1622,720	199			

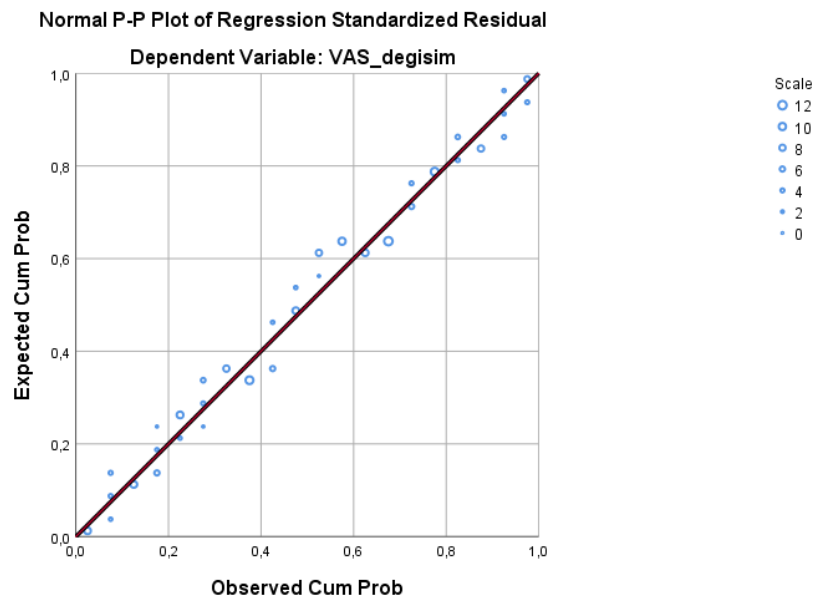
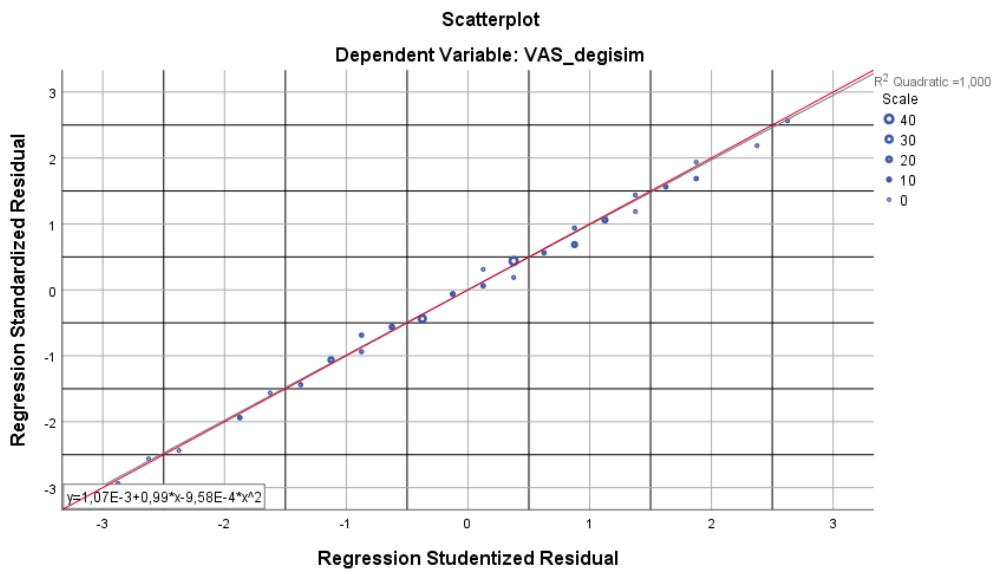
Çalışmanın tüm değişkenleri incelendiğinde değişkenlik arasındaki anlamlılık düzeyi %88,1 iken sürekli değişkenlerden klinik farklılık kabul edilebilecek 5 değişken üzerinden çoklu lineer regresyon tekrar uygulanmıştır. Buna göre VAS skorlarının CYP2E1 geninin varlığı, %77,1 doğrulukla açıklanabileceği görülmüştür.

**Tablo 13. Regresyon Modelindeki İlişki Dağılımı**

Model	Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar		
	B	Standart hata	Beta	t	p
(Sabit)	7,265	0,392		18,534	0,000
*1A/*5B	-0,529	0,508	-0,091	-1,040	0,300
*1A/*6	-3,818	0,508	-0,667	-7,510	0,000
*1A/*7B	-1,515	0,340	-0,166	-4,451	0,000
Cinsiyet	-0,655	0,209	-0,115	-3,135	0,002
Yaş	-0,002	0,008	-0,009	-0,240	0,811

a. Dependent Variable: zamana bağlı VAS değişimi





## 5. TARTIŞMA

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından yapılan sınıflandırmaya göre baş ağrıları: primer, sekonder ve diğer baş ağrıları (kraniyal, nevraljiler, santral ve primer yüz ağrısı) olarak 3 grupta toplanmıştır. Bunlar içerisinde %90 oranıyla en sık görülen baş ağrısı tipi primer baş ağrısı olup sekonder tipler azınlıktadır.

Baş ağrısı, acil servise başvuru sebepleri arasında beşinci sırada gelmektedir ve fokal güçsüzlükten sonra nöroloji konsultasyonu gerektiren ikinci en sık sebeptir. Primer baş ağrısı tipleri arasında en sık görülen migrendir, hastaların medikal tedavi amaçlı hastaneye başvurduğu bir rahatsızlıktır (91). Amerika’da yaklaşık 32 milyon primer baş ağrısı çeken hastanın 24 milyonu kadındır (92). Literatürde oran yaklaşık %75 olarak tanımlanmıştır (93). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %50,3’ü kadındı. Kronik migren prevalansı, kadınlarda, orta yaşlılarda ve düşük sosyoekonomik gelir düzeyinde daha yüksek saptanmıştır (94). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 31,87 olarak saptandı.

CYP2E1, vücuttaki ksénobiyotiklerin metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 karışık fonksiyonlu oksidaz sisteminin bir üyesidir. CYP2E1'in çoğunluğu ER membranında lokalizedir ve diğer hücresel bölmelerde de tespit edilmiştir (95, 96). CYP2E1, çoğu ilacın doğrudan veya vücuttan atılmasının kolaylaştırılması yoluyla CYP2E1 tarafından etkisizleştirildiği karaciğerde yüksek seviyelerde ifade edilir. CYP2E1 etanol tarafından yüksek oranda indüklenebilir ve esas olarak karaciğerde bulunur; bununla birlikte başka birçok dokuda da ifade edilir (96). CYP2E1 enzim aktivitesinin mekanizması karmaşıktır ve transkripsiyonel, posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel olayların bir kombinasyonunu içerebilir (97). Karaciğerde oluşan CYP2E1, öncelikle hepatositlerin yanı sıra Kupffer hücrelerinde daha az oranda eksprese edilir (95). Hepatik CYP2E1 enzim aktivitesi, kronik rahatsızlıklarda yüksek oranda indüklenir ve bu artan aktivite, ilaç tüketiminin metabolik toleransına katkıda bulunabilir (98).

Bu çalışmada günümüzde geçerli standart bir tedavi yöntemi içinde yer alan parasetamol ile tedavi gören travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrılarında yanıtın hastalarda bazı durumlarda çok etkili olduğu bilinmesine rağmen hastaların bir bölümünde hiç etki etmediği bilinmektedir. Genetik olarak baş ağrısı prevalansı için CYP2E1\*5B, CYP2E1\*6 ve CYP2E1\*7B gen polimorfizmlerinin özellikle \*7B polimorfizminde kanser çalışmalarında tedaviye dirençli bir form olduğu bilinmektedir.

Mavioğlu ve ark.'nın yaptığı başağrısı olan hastaların demografik incelenmesi ile ilgili çalışmada yaş ortalaması;  $39.42 \pm 13.79$  olarak tespit edilmiştir(99, 100). Yine Ozyurt ve ark. ise bu sayıyı  $36 \pm 11$  olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması; 31,87 ile biraz düşük olsa da literatüre yakın saptanmıştır.

Toplumdaki baş ağrısı prevalansı; Türkiyede yapılan alan tabanlı epidemiyoloji çalışmalarında da göstermektedir ki; kadınlarda daha yüksektir (%68) (101). Mavioğlu ve ark.'nın nöroloji polikliniğine başvuran 300 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %85 i kadın, %15 i erkek olarak saptanmış olup; Cohen ve ark.ları 109 adet küme tipi baş ağrısı ile başvuran hasta arasında yaptığı çalışmada; kadın-erkek oranını; %82 erkek, %18 kadın saptamış (101); yine Özkurt ve ark.'nın acil servise başvuran 204 hastada yaptığı çalışmada; hastalar iki ayrı gruba ayırarak incelenmiş olup sırasıyla ilk ve ikinci grupta kadın ve erkek oranları %66,%34 ve %69,%31 saptanmıştır (100). Toplumların yapısal, fiziksel ve sosyokültürel özellikleri de göz önüne alındığında bizim çalışmamız diğer ülkelerle farklılıklar gösterse de Türkiye standartlarıyla uyumlu saptanmıştır (99).

Türkiye'de diğer ülkelerde de olduğu gibi ilaç kullanımı çeşitli sorunları birlikte taşımakta ve ilaçların metabolik etkileri temel problem haline gelmektedir. Kişilere ait genetik farklılıklardan dolayı alınan ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiği değişmekte ve bu durum da kişilerin ilaca verecekleri yanıtı belirlemektedir. Farmakogenetik ve bireye özgü tedavi amaçlı çalışmalarla kişinin genetik yapısı göz önünde bulundurularak doğru kişi için doğru ilacın, doğru dozda verilmesi amaçlanmaktadır. P450 enzimine ait CYP2E1 gen polimorfizmlerinden 4'ünde parasetamol ile tedavi edilen travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrılarının

ilişkisi araştırılmıştır. Tez çalışmasında da CYP2E1 genotipini spesifik olarak travmaya bağlı olmayan baş ve boyun ağrılarına etkisi araştırdık.

CYP2E1, etanol, asetaminofen ve nitrozaminler ve azo bileşikleri gibi birkaç küçük molekülü metabolize eder (102). Bu bileşiklerin CYP2E1 aracılı metabolizması, toksik ara ürünler ve aşırı miktarda ROS üretir(103). Yüksek ROS seviyeleri ve dolayısıyla artan CYP2E1 protein seviyeleri ve indüklenen enzimatik aktiviteye bağlı olarak oksidatif stres, kronik alkol tüketimi (104) ile ilişkili çeşitli karaciğer hastalıklarının ve diyabet tip II ve obezite dahil olmak üzere çeşitli diğer patofizyolojik koşulların ana nedenleridir (105).

CYP2E1, spesifik olmayan bir şekilde serbest radikal üreten hücrel redoks durumunun anahtar bir belirleyicisi olduğundan, bir substrat olmasa bile, bu enzimin gen ekspresyonu sıkı bir şekilde düzenlenir (106). Aslında, son raporlarda (107) CYP2E1 protein seviyeleri ve sitokin aktivitesi arasındaki bağlantıların yanı sıra kanser de dahil olmak üzere sayısız enflamatuar hastalıkta değişken CYP2E1 gen ekspresyonu gösterilmiştir (108, 109). Otofaji, beclin-1 ve hafif zincir 3 (LC3) (110) de dahil olmak üzere çeşitli otofaj ayarlı genlerin (ATG'ler) birikmesini tetikleyen ve böylece kanserde otofagosom oluşumunu uyaran yüksek ROS seviyelerinin indüklediği yollardan biridir (111).

Ayrıca, oksidatif stres ve DNA hasarı ve viral enfeksiyon gibi diğer hücrel gerilimler, endoplazmik retikulum (ER) lümeninde (112) yanlış katlanmış proteinlerin birikmesiyle sonuçlanan protein katlanma işlemini bozmakta, katlanmamış protein tepkisinin başlamasını uyarmaktadır. (UPR) (113). UPR, ER lümeninde cereyan etmektedir ve birikmiş katlanmamış proteinleri bu hücrel bölmeden çıkararak ER stresi hafifletmeyi amaçlayan büyük bir sinyal iletim yoludur (113). Çalışmamızda CYP2E1 geninin literatürde kanser olguları üzerinde yapılan çalışmaların yanında farklı etken özelliklerinden baş ve boyun ağrılarındaki etkinliğini ve bu etkinliğinin parasetamol ile etkileşimini inceledik.

Çalışmamızda öne çıkan olguların başında tüm hastalarda baş ağrısı prevalansı VAS skoruna göre 8,14 ortalamadan 4,06 seviyesine gerilemiştir. Bu gerilemenin CYP2E1 geni ile karşılaştırılmasında 1A/1A varyantına ait alel frekanslarında çok

daha başarılı olduğu görülmüştür. Parasetamolün etkisinin en az olduğu gen polimorfizmde 1A/7B grubu olarak saptandı. Bu durumun literatürdeki farklı genotipe sahip olan hastalarda ilaçlara değişkenlik gösteren yanıtlar alınması, genetik özellikler anlaşıldıkça verilen doz ve ek ilaç kullanımı hakkında bilinçlenmeyi sağlamaktadır (9-11). İlaç metabolize eden enzim genlerindeki genetik değişiklikler, ilaç farmakokinetiğini ve tepkisini değiştirir (6). İnsan CYP2E1 enzimini kodlayan gen, 10. kromozomda 10q26.3 bölgesinde yerleşmiştir (12). CYP2E1, alkol, endüstriyel kimyasallar, sigara dumanı, ilaçlar ve diğer bazı kimyasal maddelerin biyotransformasyonunda rol oynar (13-18).

Rekabet eden iki akrilonitril metabolik yolu arasından, oksidatif olana açıkça CYP2E1 aracılık eder. İndirgeyici, GSH'ya bağlı yoldan, sorumlu GST izoenzimi (ler) şu ana kadar iyi tanımlanmamıştır; muhtemelen genetik olarak polimorfik izoenzimi GSTP1 yer almaktadır (114). Rekabet eden oksidatif ve indirgeyici yolların nispi öneminde belirgin farklılıklar, türler arasında ortaya çıkar. Tesadüfi endüstriyel akrilonitril zehirlenmesinin klinik etkileri, çoğunlukla, akrilonitrilin sorumlu CYP2E1 aracılı transformasyonunda bireyler arası farklılıklar dizisi olmasına rağmen, siyanürün metabolik oluşumuna bağlanır (114). Toksik etkiler bazı gecikme sürelerinden sonra (siyanür oluşumunun meydana geldiği) sonra ortaya çıkar ve solunum, kardiyovasküler ve özellikle merkezi sinir sistemini içerir (genellikle baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, zayıflık, dispne, taşikardidir). Bu semptomların etnik kökenlerden bağımsız olduğu bildirilmektedir (115-117).

Türk popülasyonunda CYP2E1 ve CYP2E1\*6 varyantlarına ait ve aktivitede artışa sebep olan alel frekansları sırasıyla %42 ve %12 olarak tespit edilmiştir. Normal fonksiyon hızına sahip yaygın aleller ise CYP2E1 G ve CYP2E1\*6 T alelleri için sıklık sırasıyla %58 ve %88 olarak gözlenmiştir. Thier ve ark. (114) tarafından yapılan çalışmada CYP2E1\*6 polimorfizminin alkol, sigara, yaş ve cinsiyete de bağlı olarak özofagus skuamöz hücre karsinomunun gelişimini arttırdığı tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise CYP2E1\*6 polimorfizminin baş ve boyun skuamöz hücre karsinomunun gelişim riski ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (118).

CYP2E1 enzimi kromozom 10q26.3'de kodlanır (Vieira ve ark. 1996). CYP450 enzimlerinin yaklaşık %7'sini oluşturan CYP2E1; karaciğer dışında akciğer, özafagus, ince bağırsak, beyin, nasal mukoza ve pankreas gibi ekstrahepatik bölgelerde bulunur (119). CYP2E1'in prokarsinojen ve kimyasal karsinojenlerin metabolik aktivasyonunda rol almasından dolayı, farmokogenetik çalışmalar genel olarak bu enzimin çeşitli kanser türleri ile ilişkisi üzerine odaklanmıştır (120). CYP2E1 alellerinin çeşitli ilaçların yanı sıra, aseton, asetal gibi düşük molekül ağırlıklı lipofilik moleküllerin oksidasyonundan da sorumlu olduğu rapor edilmiştir (121). Çok fazla ksenobiyotiğin metabolik aktivasyonunda rol almasından dolayı, bu enzim için bireylerarası genetik farklılıklar advers cevapları belirlemede önemli bir yere sahiptir (121). Bu genin yaklaşık olarak 15 adet varyantı raporlanmasına rağmen fonksiyonel varyant olarak CYP2E1\*5B ve CYP2E1\*6 bildirilmiştir.

Deneysel hayvan modellerinin aksine, insanlar, ilaçların ve kimyasalların CYP katalizli oksidasyon reaksiyonlarında bireyler arası büyük farklılıklar göstermektedir ve bu farklılıklar, insanların farmakolojik ve toksikolojik etkileycilere farklı duyarlılıkları ile bağlanmıştır (122). CYP2E1 aktivitelerinin ifadeleri söz konusu olduğunda, bu tür bireyler arası varyasyonlar ilk önce insan karaciğer mikrozomlarının incelenmesiyle tespit edilmiştir (72, 123, 124).

Bu arka plana karşı, Shimada ve ark. (125), CYP2E1 de dahil olmak üzere yedi CYP izoenziminin eksprese edilen protein miktarları ve 13 test substratı için ilişkili enzimik aktiviteler açısından 30 Japon ve 30 Avrupa (Kafkas) denekten insan karaciğer mikrozomlarını karşılaştırmıştır. İmmünoreaktif CYP2E1 protein içerikleri ile anilin-4-hidroksilazın enzim aktiviteleri arasında yüksek bir korelasyon ortaya çıktı. Bu nedenle, anilin, CYP2E1'in nispeten seçici bir substratı olarak ortaya çıktı. En ilginç olarak, Japon deneklerden (ortalama: 0.26 nmol / mg protein) elde edilen mikrosomların toplam sitokrom P-450 içeriği, sürekli olarak Avrupa (Kafkas) kökenli olanlardan (ortalama: 0.43 nmol / mg protein) düşüktü. Bu, CYP ekspresyonundaki büyük etnik farklılıklar ve kimyasalların bağımlı metabolizması ile ilgili olabilir.

En sık araştırılan genetik polimorfizmler, in vitro olarak değiştirilmiş enzim ekspresyonu ile ilişkili olan genin 5'-yan bölgesinde bulunan RFLP Pst I / Rsa I

(CYP2E1 1A\*5B )'dir (126). Polimorfizmin ortak alel olarak görüldüğü durumlar oluşabilmektedir, (CYP2E1 1A\*6) yanı sıra (127) bu polimorfizmler kısmen CYP2E1 1A\*5A olarak adlandırılan ortak aleli oluşturdukları için ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da CYP2E1 1A\*5B ve CYP2E1 1A\*6 genlerinin aynı hastada kombine bulunduğu 104 birey bulunmaktadır. Bu durum literatürle uyumluluk göstermiştir.

Çevresel Kanserojenlere Genetik Duyarlılık Uluslararası Projesi'nin (GSEC) veritabanını kullanarak, 15.000'den fazla kontrol (kansere dışı) denekten bilgi içeren, Garte ve ark. (78) yaygın olarak çalışılan metabolik genlerin alel ve genotip frekanslarını, aralarında CYP2E1'i insan popülasyonunda derlemiştir. Bu değerlendirmeye göre Pst I / Rsa I ve Dra I polimorfizmlerinin ve bunlara bağlı alel kombinasyonları CYP2E1 \* 5B ve CYP2E1 \* 6'nın frekanslarını özetlemektedir. Avrupa nüfusu için, CYP2E1 \* 6alel varyantı popülasyonun yaklaşık% 10'unda (bu alel için heterozigot) meydana geldiği için ilgi çekici görünmektedir. Çok yakın bir zamanda, Haufroid ve ark. (128) homozigot tipe kıyasla en az bir mutant CYP2E1 \* 6 alelesi olan kişiler için 'klorzoxazone metabolik oranlarını' düşürme eğilimini tarif etmişlerdir.

Avrupalılar ve Asyalılar arasındaki etnik gruplar arasındaki çarpıcı farklar, CYP2E1 \* 5B alelinin sıklığına göre görünür (Avrupalıların sadece yaklaşık% 5'i heterozigot, ancak Asyalıların% 37'si, Asyalıların% 6'sı homozigottur). Bu belirli tip genetik polimorfizmin CYP2E1 enzim ekspresyonu ile ilişkisi ve kimyasalların metabolizmasındaki ilgili sonuçlar, mevcut çalışmalar bu konuda çelişkili olduğu için kesin olarak belirlenmeye devam etmektedir (112, 126). CYP2E1 \*5B prevalansındaki çok belirgin etnik farklılıklar nedeniyle, bu açık soruları cevaplamak için daha fazla araştırma yapılması zorunlu olarak Uzak Doğu'daki popülasyonlara odaklanmalıdır. Örneğin, Le Marchand ve ark. (129) bu soruyu Hawaii'deki bir Japon popülasyonunda çalışmış ve düşük bir klorzoxazone oksitleyici aktivite ile ilgili CYP2E1 \*5B veya CYP2E1 \*6 alelleri ile birlikte daha düşük bir CYP2E1 ifadesi alelini bulmuşlardır (130-133).

Fairbrother ve diğ.(15) bir polimorfizmi (297T> A olarak tahsis edilmiş, şimdi 333T> A olarak adlandırılmış) tanımladılar (Hu ve arkadaşları tarafından saptanan

71G> T ile birlikte ), bir promotör yapısında daha yüksek bir in vitro aktivite sergilediler vahşi tipten daha. Bu, CYP2E1 \* 7 grup polimorfizminin olası metabolik sonuçlarına olan ilginin artmasına neden olmuştur (134).

Ratlarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilen parasempatik semptomlar, oldukça fazla sayıda endüstriyel akrilonitril zehirlenmesinin klinik durumunun dikkatlice kaydedildiği Almanya'da mesleki olarak maruz kalan insanlarda bildirilmemiştir (116). Bu, siyanür oluşumuyla ilişkili olan oksidatif, CYP2E1 aracılı akrilonitril metabolizmasının, insanlarda, sıçanlarda deneysel durumdan çok daha yaygın olduğu kavramı ile tamamen tutarlı olarak yorumlanmıştır (114). Dolayısıyla, insanlarda sıçanlarda daha hızlı oksidatif, CYP2E1 aracılı metabolizma, insanlarda ana bileşik, akrilonitril (asetilkolin-esteraz inhibisyonu), azalmış etkinliğe ve oksidatif metabolit, siyanürün daha belirgin etkilerine neden olur (114).

Dünyada en çok kullanılan analjezik olan asetaminofen (N-asetil-p-aminofenol, parasetamol, APAP) Türkiye’de 300’den fazla ilaç preparatının içinde mevcuttur. Parasetamol zehirlenmesi, istemli ilaç alımları içinde en sık rastlanandır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir. Ciddi karaciğer toksisitesi aminotransferazların 1000 IU/L’nin üzerinde olarak tanımlanmaktadır ve 350 mg/kg’ın üzerinde alımlarda gelişir. Tedavi dozlarında alındığında parasetamolün %90’ı karaciğerde sülfat ve glukronit ile konguje edilerek metabolize olur, %8’lik kısım hepatik sitokrom p450 enzimleri ile (özellikle CYP2E1) N-asetil p-benzokinonimin (NAPQI)’e dönüştürülür. Glutasyon eksikliğiyle seyreden durumlarda (aşırı asetaminofen alımı gibi), NAPQI toksik olmayan metabolitlere dönüştürülemez ve karaciğer hasarına neden olur. Aktif kömür oral alımdan sonra 4 saat içinde verilmelidir, sonrasında bir yararı gösterilmemiştir. Baş ve boyun bölgesi ağrılarında parasetamol kullanımının etkilerini genetik formda araştırdığımız çalışmada parasetamol kırılımının en hızlı olduğu CYP2E1 \*7B polimorfizmindeki insanların parasetamol kullanımının ağrıya bir etkisinin olmadığını gözlemledik. Etkili genetik form CYP2E1 \*1A’da bulunduğunu ve parasetamolün metabolik etkisini en etkin şekilde gözlemlediği ve karaciğerde kırılımın daha yavaş olduğu görüldü.





## 6. SONUÇ

1. Çalışmamızın sonucunda acil servise travmaya bağlı olmayan baş-boyun ağrısı nedeniyle akut ya da kronik yakınma ile başvuran hastaların tedavisinde, aynı doz ve sürede uygulanan parasetamolün etkinliğinin, bireylerin sahip olduğu genetik polimorfizme göre değiştiği gösterilmiştir.
2. Parasetamol, etkinliğini başlangıçtan itibaren tüm zaman aralıklarında göstermektedir. 0-15.dakikalar arasında CYP2E1 1A/1A genotipinde hızlı bir azalma gösterirken diğer formlarda azalma daha az görülmüştür.
3. Bulgularımız CYP2E1 1A/1A genotipinde (wild type) ağrının daha fazla azaldığını göstermektedir. Normal metabolizör bireylerde analjeziye verilen yanıt daha yüksektir.
4. Parasetamolün ağrı kontrolündeki etkisinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu görülmüştür.
5. CYP2E1 1A/7B genotipindeki hastalarda parasetamol karaciğerde tanınarak metabolize olamıyor ve ağrıya bir etkisini bulamadık.
6. Benzer sonuçlar veren CYP2E1 1A/6 ve CYP2E1 1A/5B genotipleri 105 hastada aynı anda bulunmaktadır.
7. Vaka grubunda kontrol grubuna göre CYP2E1 genotipleri anlamlı bulunmuştur. Buna göre genetik polimorfizmler ile travmaya bağlı olmayan baş-boyun yakınması arasında ilişki olduğu düşünülebilir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
8. Kişiyeye özgün tedavi protokollerinde genetik yapının biliniyor olması, ilacın etkinliği ve doz ayarlamaları konusunda katkı sağlayacaktır. Ülkemizde bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Önal A. Algoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
2. Cousins MJ, Brennan F, Carr DB. Pain relief: a universal human right. LWW; 2004.
3. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: in Neural Blockade in clinical anesthesia and management of pain. Ed. by Cousins, Michael J. Lippincott Co. London; 1988.
4. Bateman DN. Changing the management of paracetamol poisoning. *Clinical therapeutics*. 2015;37(9):2135-41.
5. Ou W, He Y, Li A, Liu B, Jin L. Genotype frequencies of CYP2C19, P2Y12 and GPIIIa polymorphisms in coronary heart disease patients of Han ethnicity, and their impact on Clopidogrel responsiveness. *International heart journal*. 2016;57(5):586-92.
6. Burns MJ, Friedman SL, Larson A. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2017.
7. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(3):275-82.
8. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Critical reviews in toxicology*. 2001;31(1):55-138.
9. Vasilyev FF, Danilova DA, Kaimonov VS, Chertovskih YV, Maksimova NR. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Research in pharmaceutical sciences*. 2016;11(3):259.
10. Guo Y, Zhao Z, Zhang L, Li H, Li Z, Sun H. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).

11. Uckun Z, Baskak B, Ozel-Kizil E, Ozdemir H, Devrimci Ozguven H, Suzen H. The impact of CYP 2C19 polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2015;40(6):672-9.
12. Tang K, Li Y, Zhang Z, Gu Y, Xiong Y, Feng G, et al. The PstI/RsaI and DraI polymorphisms of CYP2E1 and head and neck cancer risk: a meta-analysis based on 21 case-control studies. *BMC cancer*. 2010;10(1):575.
13. Umeno M, McBride OW, Yang CS, Gelboin HV, Gonzalez FJ. Human ethanol-inducible P450IIE1: complete gene sequence, promoter characterization, chromosome mapping, and cDNA-directed expression. *Biochemistry*. 1988;27(25):9006-13.
14. McBride OW, Umeno M, Gelboin HV, Gonzalez FJ. A Taq I polymorphism in the human P450IIE1 gene on chromosome 10 (CYP2E). *Nucleic acids research*. 1987;15(23):10071.
15. Fairbrother KS, Grove J, Steimel D, Day C, Crespi C, Daly A. Detection and characterization of novel polymorphisms in the CYP2E1 gene. *Pharmacogenetics*. 1998;8(6):543-52.
16. Persson I, Johansson I, Bergung H, Dahl M-L, Seidegård J, Rylander R, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population: relationship to incidence of lung cancer. *FEBS letters*. 1993;319(3):207-11.
17. Hu Y, Hakkola J, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M. Structural and functional characterization of the 5'-flanking region of the rat and human cytochrome P450 2E1 genes: identification of a polymorphic repeat in the human gene. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;263(2):286-93.
18. Watanabe J, Hayashi S-I, Nakachi K, Imai K, Suda Y, Sekine T, et al. PstI and RsaI RFLPs in complete linkage disequilibrium at the CYP2E gene. *Nucleic acids research*. 1990;18(23):7194.
19. Erdine S. Ağrı tedavisinde girişimsel yöntemler. *ANKEM Derg*. 2002;16(3):182-4.

20. Özyalçın S. Kronik ağrıda radyofrekans termoregülasyon uygulamaları. *Klinik Gelişim*. 2007;20(3):183-94.
21. Holden AV, Winlow W. *The Neurobiology of Pain: Symposium of the Northern Neurobiology Group, Held at Leeds on 18 April, 1983*: Manchester University Press; 1984.
22. Kreitler S. *The handbook of chronic pain*: Nova Publishers; 2007.
23. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. 2002.
24. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature medicine*. 2010;16(11):1248.
25. Ness TJ, Gebhart GF. Methods in visceral pain research. *Methods in pain research*. 2001:93-108.
26. Fishman SM. *Bonica's management of pain*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
27. Kermond W, Gatchel R, Mayer T. Functional Restoration Treatment for Chronic Spinal Disorder or Failed Back Surgery. in *Contemporary and Conservative Care for Painful Spinal Disorders*. Eds Mayer TG, Mooney V, Gatchel RG Philadelphia, Lea-Febriger. 1991:473-81.
28. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;55(1):13-8.
29. Önal AA. İn: Önal A, ed. *Algoloji İstanbul*: Nobel Tıp Kitapevi. 2004:1-21.
30. Klenerman L, Slade P, Stanley I, Pennie B, Reilly J, Atchison L, et al. The prediction of chronicity in patients with an acute attack of low back pain in a general practice setting. *Spine*. 1995;20(4):478-84.
31. Soykan A, Kumbasar H. Kronik Ağrı Tedavisinde Psikiyatrik Yaklaşımlar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 1999;2(2):109-16.

32. Karayurt Ö. Ameliyat öncesi uygulanan farklı eğitim programlarının hastaların anksiyete ve ağrı düzeylerine etkisinin incelenmesi. CÜ Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 1998;2(1):20-6.
33. Gonzales VA, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. NeuroRehabilitation. 2000;14(2):69-83.
34. Eti Aslan F. Ağrı Değerlendirilmesi ve Ölçümü. Ed: Eti Aslan F, Ağrı Doğası ve Kontrolü(1 Basım, pp: 68-99) İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti. 2006.
35. Mac Lellan K. Management of Pain: A Practical Approach for Health Care Professionals: Nelson Thornes; 2006.
36. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. Pain. 1983;16(1):87-101.
37. Melzack R, Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. 2001.
38. Syrjala KL, Chapman CR. Measurement of clinical pain: a review and integration of research findings. Advances in pain research and therapy. 1984;7:71-101.
39. Williams M. Some psychological aspects of pain, Pain Control, Edit By J Latham, The Lisa Sainsbury Foundation Series. Austen Cornish Publishers Limited, Berks; 1987.
40. Butler S, Meegan M. Recent developments in the design of anti-depressive therapies: targeting the serotonin transporter. Current medicinal chemistry. 2008;15(17):1737-61.
41. Vahlquist B. Migraine in children. International Archives of Allergy and Immunology. 1955;7(4-6):348-55.
42. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalgia. 2007;27(3):193-210.
43. Siva AM. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi. 2002;30:39-50.

44. Merskey H. The taxonomy of pain. *Medical Clinics*. 2007;91(1):13-20.
45. Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, Haldeman S, Cote P, Carragee EJ, et al. A new conceptual model of neck pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2009;2(32):S17-S28.
46. Misailidou V, Malliou P, Beneka A, Karagiannidis A, Godolias G. Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools. *Journal of chiropractic medicine*. 2010;9(2):49-59.
47. Vasseljen O, Woodhouse A, Bjørngaard JH, Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *PAIN®*. 2013;154(8):1237-44.
48. O'Leary S, Jull G, Kim M, Vicenzino B. Specificity in retraining craniocervical flexor muscle performance. *journal of orthopaedic & sports physical therapy*. 2007;37(1):3-9.
49. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *European spine journal*. 2006;15(6):834-48.
50. DOĞAN ŞK, EVCİK D. Fonksiyonel Boyun Ağrıları. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*. 2009;2(3):16-23.
51. Harvey N, Cooper C. *Physiotherapy for neck and back pain*. British Medical Journal Publishing Group; 2005.
52. BOZBAŞ GT. Servikal Omurganın Dejeneratif Hastalıkları. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*. 2009;2(3):24-34.
53. Roddey TS, Olson SL, Grant SE. The effect of pectoralis muscle stretching on the resting position of the scapula in persons with varying degrees of forward head/rounded shoulder posture. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2002;10(3):124-8.
54. Wong CK, Coleman D, Song J, Wright D. The effects of manual treatment on rounded-shoulder posture, and associated muscle strength. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2010;14(4):326-33.

55. Simons DG, Travell J, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual: volume 1. 1999.
56. Mense S, Gerwin RD. Muscle pain: diagnosis and treatment: Springer Science & Business Media; 2010.
57. Meleger AL, Krivickas LS. Neck and back pain: musculoskeletal disorders. *Neurologic clinics*. 2007;25(2):419-38.
58. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.
59. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome biology*. 2000;1(6):reviews3003. 1.
60. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*. 1996;6(5):429-39.
61. OKAT Z. MEME KANSERİ HASTALARINDA SİTOKROM P450 2D6 ENZİMİ GENETİK POLİMORFİZMİNİN ÖSTROJEN RESEPTÖR DEGRADASYONU ÜZERİNE ETKİSİ.
62. Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily:: animal-plant 'warfare', molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *TRENDS in Genetics*. 1990;6:182-6.
63. Graham SE, Peterson JA. How similar are P450s and what can their differences teach us? *Archives of biochemistry and biophysics*. 1999;369(1):24-9.
64. Therriault MJ, Proulx LI, Castonguay A, Bissonnette E. Immunomodulatory effects of the tobacco-specific carcinogen, NNK, on alveolar macrophages. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003;132(2):232-8.
65. Peter R, Boecker R, Beaune PH, Iwasaki M, Guengerich FP, Yang CS. Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P-450IIE1. *Chemical research in toxicology*. 1990;3(6):566-73.



66. Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chemical research in toxicology*. 1991;4(2):168-79.
67. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(4):795-807.
68. Stice CP, Xia H, Wang X-D. Tomato lycopene prevention of alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma development. *Chronic diseases and translational medicine*. 2018;4(4):211-24.
69. Hoffmann D, Rivenson A, Murphy S, Chung F, Amin S, Hecht S. Cigarette smoking and adenocarcinoma of the lung: the relevance of nicotine-derived N-nitrosamines. *Journal of Smoking-Related Disorders*. 1993;4(3):165-89.
70. SEN NP, SEAMAN S, McPHERSON M. Nitrosamines in alcoholic beverages. *Journal of food safety*. 1980;2(1):13-8.
71. Morita M, Tabata S, Tajima O, Yin G, Abe H, Kono S. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and risk of colorectal adenomas in the Self Defense Forces Health Study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17(7):1800-7.
72. Yoo J-SH, Guengerich FP, Yang CS. Metabolism of N-nitrosodialkylamines by human liver microsomes. *Cancer Research*. 1988;48(6):1499-504.
73. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Advances in pharmacology*. 38: Elsevier; 1996. p. 601-28.
74. Tindberg N, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P 450 and oxygen toxicity. Oxygen-dependent induction of ethanol-inducible cytochrome P 450 (IIE1) in rat liver and lung. *Biochemistry*. 1989;28(10):4499-504.
75. Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science*. 1975;190(4216):794-5.

76. Donohue Jr TM, Zetterman RK, Turna DJ. Effect of chronic ethanol administration on protein catabolism in rat liver. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1989;13(1):49-57.
77. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, et al. Ethanol-inducible cytochrome P4502E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol*. 1993;10(6):447-52.
78. Garte S, Gaspari L, Alexandrie A-K, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2001;10(12):1239-48.
79. Uematsu F, Ikawa S, Kikuchi H, Sagami I, Kanamaru R, Abe T, et al. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure. *Pharmacogenetics*. 1994;4(2):58-63.
80. Vodicka P, Soucek P, Tates AD, Dusinska M, Sarmanova J, Zamecnikova M, et al. Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;482(1-2):89-103.
81. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(6):985S-90S.
82. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's Tedavinin farmakolojik temeli. Süzer Ö, Akın D, Süzer AH, Dedeoğlu BD, Küçük hüseyin C(Çevirenler). 2009;1:225-30.
83. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1948;94(1):29-38.
84. Lee WM. Acetaminophen and the US Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004;40(1):6-9.
85. Dökmeci İ. Oral Antikoagülanlar. İçinde: *Farmakolojik İlaçlar ve Etkileri* İstanbul: Alfa Yayıncılık. 2007:369-75.

86. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2010;77(1):19-27.
87. Dargan PI, Jones AL. Management of paracetamol poisoning. *Trends in pharmacological sciences*. 2003;24(4):154-7.
88. Insel PA. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. *The pharmacological basis of therapeutics*. 1991.
89. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug safety*. 2005;28(3):227-40.
90. Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose. *Drug Safety*. 2001;24(7):503-12.
91. Minen MT, Tanev K, Friedman BW. Evaluation and treatment of migraine in the emergency department: a review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(7):1131-45.
92. Lay CL, Broner SW. Migraine in women. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):503-11.
93. Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, et al. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
94. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1456-70.
95. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S87-S96.
96. Lu Y, Wu D, Wang X, Ward SC, Cederbaum AI. Chronic alcohol-induced liver injury and oxidant stress are decreased in cytochrome P4502E1 knockout mice and restored in humanized cytochrome P4502E1 knock-in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(9):1406-16.

97. Morgan K, French SW, Morgan TR. Production of a cytochrome P450 2E1 transgenic mouse and initial evaluation of alcoholic liver damage. *Hepatology*. 2002;36(1):122-34.
98. Rasineni K, Casey CA. Molecular mechanism of alcoholic fatty liver. *Indian journal of pharmacology*. 2012;44(3):299.
99. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *Jama*. 2009;302(22):2451-7.
100. Ozkurt B, Cinar O, Cevik E, Acar AY, Arslan D, Eyi EY, et al. Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(9):1760-4.
101. Mavioğlu H, Karaca S, Yılmaz H, Korkmaz H, Artuğ R, Selçuki D. Başağrısı poliklinik hastalarının demografik ve klinik profili. *Düşünen Adam*. 2000;2(1):110-15.
102. Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;569(1-2):101-10.
103. Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:27-42.
104. Liu L-G, Yan H, Yao P, Zhang W, Zou L-J, Song F-F, et al. CYP2E1-dependent hepatotoxicity and oxidative damage after ethanol administration in human primary hepatocytes. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(29):4530.
105. Knockaert L, Fromenty B, Robin MA. Mechanisms of mitochondrial targeting of cytochrome P450 2E1: physiopathological role in liver injury and obesity. *The FEBS journal*. 2011;278(22):4252-60.
106. Morgan ET. Regulation of cytochrome p450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug metabolism and disposition*. 2001;29(3):207-12.

107. Cederbaum AI, Yang L, Wang X, Wu D. CYP2E1 sensitizes the liver to LPS- and TNF  $\alpha$ -induced toxicity via elevated oxidative and nitrosative stress and activation of ASK-1 and JNK mitogen-activated kinases. *International journal of hepatology*. 2011;2012.
108. Helmig S, Döhrel J, Schneider J. Decreased Cyp2E1 mRNA expression in human leucocytes in patients with fibrotic and inflammatory lung diseases. *International journal of molecular medicine*. 2010;26(1):143-9.
109. Danko I, Chaschin N. Association of CYP2E1 gene polymorphism with predisposition to cancer development. *Exp Oncol*. 2005;27(4):248-56.
110. Dewaele M, Maes H, Agostinis P. ROS-mediated mechanisms of autophagy stimulation and their relevance in cancer therapy. *Autophagy*. 2010;6(7):838-54.
111. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends in biochemical sciences*. 2011;36(1):30-8.
112. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(12):1013.
113. Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress. *Trends in cell biology*. 2004;14(1):20-8.
114. Thier R, Balkenhol H, Lewalter J, Selinski S, Dommermuth A, Bolt HM. Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;482(1-2):41-6.
115. Steffens W, Sibbing D, Kiesselbach N, Lewalter J. Behandlung von Patienten mit Vergiftungen durch aliphatische oder olefinische Nitrile. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*. 1998;33(11):479-84.
116. Steffens W, Kehrig B, Lewalter J. Acrylnitril-Intoxikationen—Cyanidbildung und Therapie. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*. 2001;36:351-5.

117. Chen Y, Chen C, Jin S, ZHOU L. The diagnosis and treatment of acute acrylonitrile poisoning: a clinical study of 144 cases. *Journal of Occupational Health*. 1999;41(3):172-6.
118. Ruwali M, Khan AJ, Shah PP, Singh AP, Pant MC, Parmar D. Cytochrome P450 2E1 and head and neck cancer: interaction with genetic and environmental risk factors. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2009;50(6):473-82.
119. De Montellano PRO. *Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry*: Springer Science & Business Media; 2005.
120. Trafalis DT, Panteli ES, GriVAS A, Tsigris C, Karamanacos PN. CYP2E1 and risk of chemically mediated cancers. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2010;6(3):307-19.
121. Bolt HM, Roos PH, Thier R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *International archives of occupational and environmental health*. 2003;76(3):174-85.
122. Guengerich FP. Polymorphism of cytochrome P-450 in humans. *Trends in pharmacological sciences*. 1989;10(3):107-9.
123. Hunt CM, Strater S, Stave GM. Effect of normal aging on the activity of human hepatic cytochrome P450IIE1. *Biochemical pharmacology*. 1990;40(7):1666-9.
124. Tassaneeyakul W, Veronese ME, Birkett DJ, Gonzalez FJ, Miners JO. Validation of 4-nitrophenol as an in vitro substrate probe for human liver CYP2E1 using cDNA expression and microsomal kinetic techniques. *Biochemical pharmacology*. 1993;46(11):1975-81.
125. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1994;270(1):414-23.

126. Hayashi S-i, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P45011E1 gene. *The Journal of Biochemistry*. 1991;110(4):559-65.
127. Uematsu F, Kikuchi H, Motomiya M, Abe T, Sagami I, Ohmachi T, et al. Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P450IIE1 gene and susceptibility to lung cancer. *Japanese journal of cancer research*. 1991;82(3):254-6.
128. Haufroid V, Buchet J-P, Gardinal S, Lison D. Cytochrome P4502E1 phenotyping by the measurement of the chlorzoxazone metabolic ratio: assessment of its usefulness in workers exposed to styrene. *International archives of occupational and environmental health*. 2002;75(7):453-8.
129. Le Marchand L, Wilkinson GR, Wilkens LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1999;8(6):495-500.
130. Lucas D, Ménez C, Girre C, Berthou F, Bodénez P, Joannet I, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics*. 1995;5(5):298-304.
131. Kim RB, Yamazaki H, Chiba K, O'Shea D, Mimura M, Guengerich FP, et al. In vivo and in vitro characterization of CYP2E1 activity in Japanese and Caucasians. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996;279(1):4-11.
132. Carrière V, Berthou F, Baird S, Belloc C, Beaune P. Human cytochrome P450 2E1 (CYP2E1): from genotype to phenotype. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):203-11.
133. Powell H, Kitteringham N, Pirmohamed M, Smith D, Park B. Expression of cytochrome P4502E1 in human liver: assessment by mRNA, genotype and phenotype. *Pharmacogenetics*. 1998;8(5):411-21.

134. Hu Y, Oscarson M, Johansson I, Yue Q-Y, Dahl M-L, Tabone M, et al. Genetic polymorphism of human CYP2E1: characterization of two variant alleles. *Molecular pharmacology*. 1997;51(3):370-6.