

GENETİK, AĞRI ve ANALJEZİ

Işık AYDINLI, Kader KESKİNBORA*

Günümüz tıbbında kronik ağrıya yatkınlığın, ağrı hassasiyetinin-hissizliğinin ve hatta analjeziğe cevabın kişinin genetik yapısı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalara dayanılarak, hastalık veya hasar aynı olduğu halde ağrının kişiden kişiye değişiklik göstermesi, genetik polimorfizm ile açıklanmaktadır. (1). İnkizlerde yapılan çalışmalar, nöropatik ağrı, migren, fibromiyalji, disk dejenerasyonu, postoperatif kronik ağrı, menstrüel ağrı gibi kronik ağrı sendromlarının temelinde çevresel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin yanı sıra % 60 oranında genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (2,3,4).

Ağrı ve genetik konusunda bilgiler henüz çok yenidir. Ağrı hassasiyetinde genetik farklılığın olabileceğine ilk dikkati çeken Devor ve Raber olmuştur (5). Çalışmacılar aynı sinir hasarı yapılan farelerde farklı ağrı davranışları saptamışlardır. Yaklaşık 17 yıl önce filizlenen bu düşünce, özellikle son beş yılda artan bir ilgi ile çalışmacıların hedefi haline gelmiştir.

AĞRI HASSASİYETİ

Bugüne kadar ağrı hassasiyetini belirleyen 2 gen tanımlanmıştır. GTP-siklohidrolaz geni, katekolamin-o-metiltransferaz geni,

GTP-siklohidrolaz geni (GCH1), kromozom 14'de 22.1 ve 22.2 pozisyon arasında lokalizedir. Nöropatik ağrının ve enflamatuar ağrının ana modülatörü olarak kabul edilmektedir. GTP siklohidrolaz (GCH1), BH4 olarak adlandırılan tetrahidrobiyopterin üretiminde hız sınırlayıcı enzimdir. BH4, katekolamin, serotonin ve nitrik oksit (NO) metabolizasyonunda kofaktördür. Farelerde yapılan çalışmada aksomal hasardan sonra periferik sinirde GCH1 gen ekspresyonunda ve buna paralel olarak BH4 konsantrasyonunda artış olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde periferik enflamasyon modelinde de arka kök ganglionunda (dorsal root ganglion-DRG) GCH1 gen ekspresyonu ve BH4 artışı olmaktadır. Buna karşın BH4 sentezi önlendiğinde ağrı azalmakta ve sinir hasarı önlenmektedir. BH4'ün intratekal uygulanması ağrıyı arttırmaktadır (1)

İnsanlarda GCH1 geninin haplotipinin sıklığının %15 olduğu bildirilmektedir. Bu haplotipi homozigot taşıyan sağlıklı kişilerde deneysel ağrı hassasiyetinin az olduğu, disk operasyonu sonrası kronik radiküler ağrı olasılığının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır

(<http://www.nature.com>).

BH4'ün, ağrı oluşturan ana molekül olduğu, ağrı hassasiyetinin ve kronikleşmenin intrinsik düzenleyicisi olduğu ve GTP siklohidrolaz haplotipinin bu özelliğin belirteci olduğu kabul edilmektedir. BH4 arttığında insanlar ağrı hissetmekte, artmadığında daha az ağrı hissetmektedirler (1).

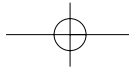
Katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni, ağrı hassasiyetini belirleyen bir diğer genidir. COMT geni 22. kromozomda 11.21 ile 11.23 pozisyon arasında lokalizedir (6). Bu gen, adrenalini, noradrenalini ve dopamini metabolize eden aynı isimli enzimi (COMT enzimi) kodlamaktadır. COMT geninin en sık görülen haplotipi 158. kodonda tek nükleotid polimorfizmidir (single nucleotide polymorphism-SNP). Bu polimorfizmde valinin yerine metionin geçmektedir (val¹⁵⁸met polimorfizmi). COMT geninin bu varyasyonunda COMT enziminin aktivitesi düşmekte ve ağrı hassasiyeti artmaktadır (7).

AĞRI HİSSİZLİĞİ

Otozomal resesif geçen konjenital bir anomali olan bu hastalıkta ağırlı uyarılar hissedilmemektedir. Ağrısızlık ile birlikte, nedeni bilinmeyen ateş atakları, anhidroz ve mental retardasyon da görülür. Nöropati olarak nitelenir ve herediter sensoryal ve otonomik nöropati tip IV (Hereditary sensory autonomic neuropathy type IV, HSAN-IV) olarak da adlandırılır (8). Çok yakın zamana kadar eksituar nörotransmitter eksikliğinden olduğu düşünülen bu anomali için 2 sorumlu gen mutasyonu saptanmıştır. Tirozinkinaz A geni ve tetradoksine hassas voltaja bağlı Na⁺ kanal geni.

Tirozinkinaz A geni (TrkA), transdüksiyonun başlamasında önemli rol oynayan tirozinkinaz reseptörünün genidir. Doku hasarında doku mediatörü olan sinir büyüme faktörü (nerve growth factor-NGF), DRG'de oluşturulup aksomal transportla perifere taşınan TrkA reseptörü ile birleşerek transdüksiyonu başlatmaktadır. TrkA genindeki mutasyonun (Ntrk1), bu buluşmayı engellediği gösterilmiştir (9). TrkA reseptör geninin 40'a yakın mutasyonu tanımlanmıştır (10). Ayrıca NGF, otogenetik gelişmede sempatik ganglion ve nosiseptif nöronun matürasyonunu sağlamaktadır. Otogenetik süreçte NGF alamayan sinir gelişemez ve apoptoza gider. Bu mutasyonu olan çocuklarda her iki nedenle de transdüksiyon olamaz (8).

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı



Tetradoksine hassas voltaja bağlı Na⁺ kanal geninin (SCN9A) fonksiyon kaybında da HSAN-IV sendromu meydana geldiğini Cox ve ark.'ları yaptıkları çalışmada ortaya koymuşlardır (11). Bilindiği gibi doku mediatörlerinin nöroreseptördeki reseptörlerle buluşması ile başlayan transduksiyon süreci, Na⁺ ve Ca⁺² kanallarının eksprese olması ve ionların nörona girmesi ve nöronun depolarizasyonu ile devam eder. Tetradoksine hassas voltaja bağlı Na⁺ kanalının α-alt birimini (Na_v1.7) kodlayan gende (SCN9A) mutasyon bu işlevi engellemektedir. Bu çalışmada yazarlar, selektif olarak Na⁺ kanalının bu alt tipini hedefleyen analjeziklerin geliştirilmesinin ağrı tedavisinde faydalı olabileceğine işaret etmektedirler.

KRONİK AĞRI SENDROMLARI VE GENETİK

Nöropatik ağrı, sensoryal sistemde oluşan herhangi bir hasar nedeni ile oluşan ağrıdır. Ancak aynı sinir hasarının neden bazı kişilerde nöropatik ağrı oluşturduğu, bazılarında ise ağrıya yol açmadığı henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamış bir konudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar nöropatik ağrı oluşumunun temelinde genetik yatkınlığın olduğunu işaret etmektedir.

Seltzer ve ark.'ları yaptıkları hayvan çalışmasında 15. kromozom üzerinde nöropatik ağrı için "kantitatif özellik yeri" (quantitative trait locus-QTL) olduğunu saptamışlardır (12). Daha sonra Devor ve ark.'ları da bu bölgenin varlığını doğrulamışlar ve "ağrı 1" geni olarak isimlendirmişlerdir (3). Bu genin allelik varyantlarının nöropatik ağrının hazırlayıcı faktörü olabileceği, ağrı sistemine yeni bilgiler katabileceği ve yeni analjezik hedefi olabileceği ileri sürülmüştür.

Nöropatik ağrıda spinal kordda nöral immun hücre olan mikroglialar aktive olmakta ve TNF-α, IL-1 gibi proenflamatuar sitokinler (proenflamatuar sitokinine- PIC), NGF, NO, prostaglandin (PG) gibi mediatörler açığa çıkmakta ve bunlarda DRG'de daha fazla eksitatuvar nörotransmitterlerin yapımına sebep olmaktadır (13). Yapılan son iki çalışmada kronik konstrüktif sinir hasarı sonrasında bu biyokimyasal değişimle ilgili genler hedeflenmiştir. Parkitna ve ark.'ları kronik konstrüktif sinir hasarı sonrasında DRG'de ve spinal kordda immun cevap ve mikrogliyal aktivasyon ile ilgili genlerin (TIMP-1, MT1.Ma, MT1.Mb, C1q β, CGRP, kromogranin A) ekspresyonunda artış saptamışlar ve bu sonucu nöropatik ağrı ile ilişkilendirmişlerdir (14). Bu genlerin ekspresyonundaki artış 3. günde en yüksek seviyeye ulaşmakta, 14. günde de azalmaya başlamaktadır. Wolf ve ark.'ları IL-1'i mikrogliada oluşturan genlerin ekspresyonu zayıflatıldığında nöropatik ağrının gelişmediğini gözlemişlerdir (15). Bu bulgu PIC'lerin kişisel farklılık göstermesi göz önünde tutulduğunda, neden bazılarında nöropatik ağrının gelişmediğine bir ölçüde açıklık getirebilir.

Fibromiyalji, genetik kökeni olduğu ileri sürülen bir diğer kronik ağrı sendromudur. Etyopatogenezi tam olarak bi-

linmemektedir. Gözlemlere göre annesinde fibromiyalji olanlarda fibromiyalji daha sıktır. Fibromiyaljili hastaların birinci derece yakınlarında fibromiyalji sıklığı fazladır (16,17). Önceleri bu saptamadan yola çıkılarak genetik olabileceği öne sürülen fibromiyalji ile ilgili olarak daha sonraları serotonerjik, katekolaminerjik ve dopaminerjik sistem genleri üzerinde yoğun genetik çalışmalar yapılmıştır. Ancak literatürde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Serotonerjik sistemdeki gen polimorfizminin (serotonin taşıyıcı gen promotör bölge polimorfizmi; 5-HTTLPR) fibromiyalji ile ilişkili olduğunu Cohen ve ark.'ları öne sürerken (18), Gürsoy ve ark.'ları herhangi bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (19). Diğer taraftan Gürsoy ve ark.'ları katekolaminerjik sistemdeki gen polimorfizminin (COMT enzimini kodlayan genlerin polimorfizmi; LL, LH, HH) fibromiyalji ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Malt ve ark.'ları ise fibromiyaljide dopamin D2 reseptör (DRD2) hassasiyetinin arttığını saptamışlar ve fibromiyaljide serotonerjik değil, dopaminerjik transmisyonun değiştiğini bildirmişlerdir (21).

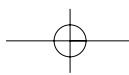
Her ne kadar bir fikirbirliği yoksa da fibromiyaljide genetik polimorfizmin rolü olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu polimorfizm, fibromiyaljiye özel değildir. Fibromiyaljinin endometriozis, hipotiroidizm, otoimmun hastalıklar, alerji, astım gibi hastalıklar ile birlikte görülmesi tesadüf değildir. Kalıtsallık tarzı bilinmemekle beraber poligenik olması olası görülmektedir (17,22).

Migren, en sık genetik çalışmaların yapıldığı kronik ağrı sendromudur. Genetik katılımın %34-57 arasında olduğu bildirilmektedir (23). Aurasız migrenlilerin birinci derece yakınlarında aurasız migren sıklığı 2 kat fazladır. Auralı migrenlilerin birinci derece yakınlarında auralı migren 4 misli fazladır (24).

Nörotransmitter fonksiyonunda, vasküler fonksiyonda, hormonal fonksiyonda bozukluğunun migrene yatkınlıkta rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle migrenin genetik kökenini araştıran çalışmalar bu 3 ana fonksiyon bozukluğuna odaklanmıştır. Ailesel hemiplejik migren (AHM) ise genetik konusunda araştırma yapan çalışmacıların özellikle ilgisini çekmiştir.

Nörotransmitter fonksiyon bozukluğu dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde araştırılmıştır. D2 ve D4 dopamin reseptör gen polimorfizmlerinin aurasız migrenle ilişkili olduğu saptanmıştır (25,26). İnsan serotonin taşıyıcı geni (human serotonin transporter gene-STG) migrenlilerde saptanan bir genidir (27).

Vasküler fonksiyon için en önemli gen olan metilentetrahidrofolatredüktazın (MTHFR) 677 T ve 1298C mutasyonları migren için önem taşımaktadır. Japonlarda 677 T alleli migren için risk faktör olarak kabul edilmektedir (28). Türk popülasyonunda migrenlilerde her iki allel de kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (29). Migrende vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen diğer



genler, anjiotensin-1 converting enzim (ACE) geni D alleli ve endotelin tip A reseptör (ETA) geninin A allelidir (30,31).

Migrene yatkınlıkta hormonal fonksiyon bozukluğunun rolü androjen, östrojen ve progesteron reseptörlerinin genleri ile ilgili yapılan son bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre androjen reseptör geninin bir rolünün olmadığı, buna karşın östrojen reseptör 1 (ESR1) geni ve progesteron reseptör geni polimorfizmlerinin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (32).

Ailesel hemiplejik migren konusunda en önemli gen 19. kromozomda bulunmuştur. Bu gen P/Q tipi Ca^{+2} kanalının α -1 genidir (CACNA1). Ca^{+2} kanalının alfa-1 alt ünitesi ion seçiciliğini ve voltaja hassasiyetini ayarlar. Bu genin mutasyonunda Ca^{+2} kanalının açık kalabilirliği artar. Bu mutasyonun AHM'de sıklığı %50-70 arasındadır (33). Tip II ailesel hemiplejik migrende $Na^{+}-K^{+}$ ATPaz pompasının α 2 alt ünitesini kodlayan ATP1A2 gen mutasyonunun da rolü olduğu saptanmıştır (34).

Migrende olası rolü olan aday genler voltaja bağlı Na^{+} kanalını kodlayan gen (SCN1A), insülin reseptör geni (INRS), TNF α , düşük yoğunlukta lipoprotein reseptör genidir (low density lipoprotein reseptör -LDLR)

Dejeneratif disk hastalığının oluşumunda genetik faktörlerin primer rol oynadığı çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür (35,36,37). Tanımlanan bir dizi predispozan genlerden (Vitamin D reseptör geni- VDR, Kollajen IX molekülünü kodlayan genler- COL9A2 ve COL9A3, Kollajen I- COL1A1, Matriks metalloproteinaz 3 geni - MMP3, Kartilaj ara tabaka proteini - CILP, Aggrecan geni- AGC1, IL-1 geni) sadece VDR geni ve COL9A2 geni farklı etnik popülasyonlarda dejeneratif disk hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (36,37).

VDR geninin TaqI polimorfizminin Tt genotipini taşıyanlarda erken yaşta disk dejenerasyonu riski olduğu öne sürülmüştür (38). VDR Tt genotipi taşıyıcıların sıklığı Asya'da % 8, Afrika'da %31, Kafkasya'da %43'dür (39). Ekstrasellüler matriks proteini olan kollajen IX'u kodlayan COL9A2 ve COL9A3 genlerinin allelleri (Trp2 ve Trp3) dejeneratif disk hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Siyatığı olan Finlilerde Trp2 allel sıklığı % 4 iken, Çinlilerde %20'dir (40). Buna karşın Trp3 allel sıklığı siyatikli Finlilerde %24 iken, Çinlilerde bu allel hiç bulunmamaktadır (41,42). Bu çalışmaların verilerine dayanılarak Trp2 allel varlığının Çinliler için, Trp3 allel varlığının da Finliler için risk faktörü olarak gösterilebileceği öne sürülmüştür. Trp3 allelinin dejeneratif disk hastalığındaki predispozan etkisini, IL-1 β gen polimorfizminin değiştirdiği son bir çalışmada ortaya konmuştur (43)

Postoperatif ağrının kişinin genetik yapısı ile yakından ilgili olduğu öne sürülmüştür (44). Yapılan çalışmalarda bu

görüşü sınamak üzere monoamin nörotransmitter sistem (enzim, taşıyıcı, reseptör genleri) ve PIC'lerdeki gen polimorfizmleri araştırılmıştır. Ancak henüz postoperatif ağrının neden herkeste farklı olduğu açıklığa kavuşmuş değildir.

Besler ve ark.'ları interlökin reseptör gen (IL-1Ra) polimorfizminin postoperatif morfin tüketimini etkilediği fakat görsel analog ölçütü (VAS) etkilemediğini bulmuşlardır (45). Bu çalışmada IL1 β geninin postoperatif ağrı şiddeti ve morfin tüketimi ile bir ilgisi olmadığı da gözlenmiştir. Kim ve ark.'ları COMT varyasyonunun postoperatif ağrı değerlendirilmesi ile, serotonin taşıyıcı gen (SLC6A4) varyasyonunun postoperatif ağrını başlangıç zamanı ile, norepinefrin transporter genindeki (SLC6A2) varyasyonun analjezik etkinin başlama zamanı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (46). Ancak bu sonuçların postoperatif ağrı hassasiyetinin farklılığını açıklayamadığını da belirtmişlerdir.

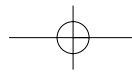
Bir diğer soru postoperatif veya posttravmatik ağrının neden bazı kişilerde kronikleştiğidir. Fantom ağrısı veya kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS)(complex regionale pain syndrom-CRPS I- refleks sempatik distrofi), inzisyon nöropatisi örneklerinde olduğu gibi.

ANALJEZİKLERE CEVAP VE GENETİK

Genetik konusundaki ilerlemeler genetik yapımızın ilaçların etki ve toksisitelerinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Farmakokinetik ve farmakodinamiği etkileyen genetik faktörler analjeziklerin etkilerinde, yan etkilerinde ve toksisitelerinde farklılıklara yol açabilmektedir. Bu farklılığa yol açan genetik varyasyonları inceleyen farmakoloji dalı, farmakogenetiktir. Farmakolojinin genetik çalışmalar ile ilgili bir diğer dalı farmakogenomik adını alır. Bu dal edindiğimiz yeni genetik bilgilerine dayanarak özel olarak genetik özelliği hedefleyen yeni ilaçların geliştirilmesi ile meşgul olur. Her iki dal da klinik sonucun daha iyi olmasını hedeflemektedir (4).

Genetik polimorfizmin neden olduğu farmakokinetik parametrelerdeki farklılıklar analjeziğin dozunun ayarlanması ile giderilebilir. Tedaviye başlarken gen belirlenmesi yapılabilsen analjezik dozunun gerçekten kişiye özgü ayarlanabilmesi mümkün olacaktır. Örneğin; μ -opioid reseptör geninin AA genotipi (Oprm1 AA genotipi) olanlara morfin 2 kat verilebilir. Ancak genotipe bakılıp analjezik doz ayarlanması henüz araştırma safhasındadır, kliniğe tam uyarlanamamıştır. Genetik testin tedavinin başında yapılmasının faydası açıktır (47). Farmakogenomik ve farmakogenetik gelişmeler yakın bir gelecekte klinisyenlere bu bilgiyi aktarabileceklerdir.

Analjeziklerin etki, yan etkileri ve toksisiteleri ile ilgili genlerden günümüzde kesin olarak bilinenler vardır: Sitokrom P450 2D6 (CYP2D6), μ -opioid reseptör geni (Oprm1), COMT, melenakortin-1 reseptör geni (MC1R) ve P-glikoprotein geni.



024 | GENETİK AĞRI VE ANALJEZİ

Sitokrom P450 2D6 geni, sitokrom P450 (CYP) enzim geninin en fazla fenotipik değişkenliğe sebep olan allelidir. Sitokrom P450 enzim aktivitesi bu alleli taşıyanlarda değişmektedir. Enzim aktivitesi az/yok, normal veya fazla olabilmektedir. Sitokrom P450 2D6 (CYP2 D6) fonksiyonu az/yok olanlar zayıf metabolize ediciler (ZM), normal olanlar yaygın metabolize ediciler (YM), fazla olanlar hızlı metabolize ediciler olarak sınıflandırılmaktadır. Zayıf metabolize edicilerde enzim aktivitesi az/yok olduğu için analjeziği az metabolize ederler veya hiç edemezler (Kafkasyalıların %10'u, Asyalıların %1'i). Hızlı metabolize edicilerde enzim aktivitesi yüksek olduğu için analjeziği çok hızlı metabolize ederler (Kafkasyalıların %4-5'i). CYP2 D6 alleli çeşitli etnik gruplarda değişik sıklıklarda görüldüğünden, etkisi bu enzim ile ilişkili olan bir analjeziğin etkinliği dünyanın her yerinde aynı değildir (4,48,49).

Kodein, CYP2D6 ile morfine dönüşerek etkili olan bir ön ilaçtır. Zayıf metabolize edicilerde CYP2D6 aktivitesi az olduğu için, kodein morfine dönüşemez ve etkili olamaz (50, 51, 52). Hızlı metabolize edicilerde ise CYP2D6 aktivitesi fazla olduğu için kodeinin etkisi güçlü olacaktır. Hatta yaşlı veya renal yetersizliği olanlarda yan etki (solunum depresyonu !) olasılığı artacaktır (4).

Tramadol, CYP2D6 ile iki enantiomerinden biri olan (+) tramadolün farmakolojik aktif olan M1 metabolitine (+ O-demetiltramadol) dönüşmesi ile μ - opioid agonist etkisini kazanır (53, 54). Hızlı metabolize edicilerde bu aktif metabolit çok hızlı ve fazla miktarda oluşacağından tramadolün etkisi (analjezik etki ve yan etki) çok güçlü olacaktır. Zayıf metabolize edicilerde ise CYP2D6 eksikliği nedeni ile tramadol, M1 metabolitine dönüşemediğinden μ - opioid agonist etkisini gösteremez (4,50,55).

Antidepresanların kişiye özgü etkinliğinin temelinde genetik farklılıkların olduğu ileri sürülmektedir. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) (ör: venlafaksin) ve trisiklik antidepresanların (TSAD) (ör: amitriptilin) metabolize edilmeleri sitokrom enzim sistemi ile olmaktadır. Bu nedenle CYP2D6 aktivitesinden yakından etkilenmektedirler. CYP2D6 aktivitesi düşükse (zayıf metabolize ediciler) ilaç metabolize edilemeyeceği için yan etkiler fazla olur (51,56). Bu kişilerde çoğu zaman tedaviyi kesmek gerekir. Buna karşın hızlı metabolize edicilerde bu antidepresanlar hızla metabolize edilir ve sadece subterapötik kan seviyesine ulaşabilirler. Antidepresan tedavinin etkin olabilmesi için, tedaviye başlandıktan sonra uzun bir süre gereksinildiği göz önünde tutulursa, subterapötik doz ile geçirilen zamanın hasta için kayıp zaman olacağı açıktır. İstenmeyen etkilerin de (taşikardi gibi) yaşanması hasta açısından hoş değildir. Bu tip tedavilere başlanmadan önce CYP polimorfizminin bilinmesi -farmakogenetik tanı - hekim ve hasta için zamanın boşa geçmemesini sağlayabilir (47).

Antienflamatuarlarla tedavide CYP2C9 polimorfizmi rol

oynamaktadır. Bu polimorfizmi olanlarda diklofenak farmakokinetiği değişmezken, CYP2C9 için zayıf metabolize edicilerde selekoksib kan seviyesinin çok yükseldiği saptanmıştır (47).

Opioid reseptör geni

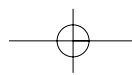
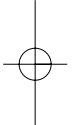
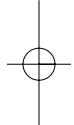
Opioidde cevapta kişisel farklılıkların olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar bu farklılığın salt ağırlı uyaranın şiddetine ve niteliğine (nöropatik/nosiseptif) veya opioidin biyoyararlanımına dayanmadığını, opioid ile reseptör arasındaki ilişkiye de bağlı olduğunu ileri sürmektedirler.

Genellikle klinikte kullanılan opioid analjezikler μ -opioid reseptör (MOR) agonistleridir. MOR'u kodlayan gen Oprm1, opioidde hassasiyette farklılığa neden olan birincil aday genidir ve 6q24-q25 kromozomu üzerinde lokalizedir (57,58). Bu genin T802C allel varyasyonunda ve 118 A>G SNP'de (tek nükleotid polimorfizmi-ekson 1'de guanin yerine adenin geçmesi-Oprm1 AA), opioidin reseptördeki etkisi değişmektedir. T802 alleli opioidin G protein ile birleşmesini önlemektedir (59). 118A>G tek nükleotid polimorfizminin de morfin-6-glukronidin (M6G) gücünün azalmasına neden olduğu saptanmıştır (60) ve buna dayanılarak 118A>G tek nükleotid polimorfizminin opioid toksitesine karşı koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmüştür (61). Ayrıca 118A>G tek nükleotid polimorfizminin morfin gereksinimini arttırdığı gözlenmiştir. Bir başka ifade ile OPRM1 AA genotipi taşıyanlar yüksek doz morfini tolere edebilmektedirler (62). Bu polimorfizmin Kafkas popülasyonunda sıklığı %10-14'dür. Bir başka çalışmada Oprm1 AA ve COMT Met/Met genotiplerini taşıyanların morfin tüketimlerinin daha az olduğu gösterilmiş ve Oprm1 ve COMT gen polimorfizmlerinin birleşik etkiye sebep oldukları sonucuna varılmıştır (63).

Melanokortin-1 reseptör geninin (MC1R) inaktivasyonunda morfinin analjezik gücü 1.6-1.7 kez artmaktadır (6). Bu reseptör genini inaktif kılan birden fazla genetik varyasyon mevcuttur. Bu varyasyonların varlığında reseptör fonksiyonu kaybolur. Kızıl saçlılarda melanokortin-1 reseptör gen inaktivasyonu sıklığı %75'dir (65).

P-glikoprotein, ilaçların karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve beyin omirilik sıvısından sekresyonunu sağlayan bir taşıyıcıdır. ABCB1 geni ile kodlanır. P-glikoprotein taşıyıcılığının fonksiyonel inaktivasyonunda ilaçların oral biyoyararlanımının ve beyin konsantrasyonlarının artabileceği, analjezik dozunun azalabileceği öne sürülmektedir (65 Farklı ABCB1 genotipleri arasında morfin dozlarının da farklılık gösterdiği saptanmıştır (66).

Sonuç olarak, genetik bilgilerin ışığında yakın bir gelecekte klinikte ağrı tedavisinden daha iyi sonuç almamız mümkün olabilecek gibi görünmektedir. Genetik testler ile veya bir başka ifade ile genetik etiketin belirlenmesi ile ağırlı uyarana hassasiyet, kronik ağrıya yatkınlık, yeni farmakolojik hedefler belirlenebilecek, kişiye özgü ilaç ve doz seçimi



mi yapılabilecek, ağrı tedavisine cevap önceden saptanabilecektir (67). Manyetik rezonans bulgusu olup, bel ağrısı olmayanların (popülasyonda oranı %64) veya radyolojisi normal olup ağrı şikayeti olan kişilerin gizemi de açıklığa kavuşacaktır. Günümüzde ağrı ve genetik o denli yakın ilişkide görünmektedir ki, Posternak ve Inturrisi'nin makalelerinde "Ağrı mı hissediyorsun?" "Baban kim?" sorusu derlemelerinin başlığı olabilmektedir (68). Ancak genetik varyasyonların Y kromozomuna özel olmadığını düşünürsek makalenin başlığını "annen ve baban kim?" olarak düzeltmek yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006; 12: 1269-1277.
2. MacGregor AJ, Andrew T, Smbrook PN et al. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 160-167.
3. Devor M, Gilad A, Arbilly M et al. Pain1: A neuropathic pain QTL on Mouse chromosome 15 in a C3HXC58 backcross. *Pain* 2005; 116: 289-293.
4. Stamer UM, Bayerer B, Stüber F. Genetik, Schmerz und Analgesie. *Der Anaesthesist* 2006;55: 746-752.
5. Devor M, Raber P. Heritability of symptoms in an experimental model of neuropathic pain. *Pain* 1990; 42: 51-67.
6. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K et al. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994; 223: 1049-1059.
7. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2006;125: 216-24.
8. Sery O, Hrazdilova O, Matalova E et al. Pain research update from a genetic point of view. *Pain Practice* 2005; 5: 341-348.
9. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 1996; 13: 485-488.
10. Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 2001; 18: 462-471.
11. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894-898.
12. Seltzer Z, Wu T, Max MB et al. Mapping a gene for neuropathic pain-related behaviour following peripheral neurectomy in the mouse. *Pain* 2001; 93:101-106.
13. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Immune and glial involvement in psychological and pathological exaggerated pain states. In:Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. *Proceedings of the 10th World Congress on Pain*. Seattle, IASP Press; 2003: 369-385.
14. Parkitna JR, Korostynski M, Kaminska-Chowaniec D et al. Comparison of gene expression profiles in neuropathic and inflammatory pain. *J Physio Pharmacol* 2006; 57: 401-414.
15. Wolf G, Gabay E, Tal M et al. Genetic impairment of interleukin-1 signaling attenuates neuropathic pain, autotomy, and spontaneous ctopic neuronal activity, following nerve injury in mice. *Pain* 2006; 120: 315-324.
16. Buskila D, Neumann L, Hazanov I et al. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 605-611.
17. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 67-74.
18. Cohen H, Buskila D, Neumann L et al. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 845-847.
19. Gürsoy S. Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 194-197.
20. Gürsoy S, Erdal E, Herken H ve ark. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23: 104-107.
21. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A et al. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord* 2003; 75: 77-82.
22. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-952.
23. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003 ; 6: 422-431
24. Russel MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 1996; 16: 305-309.
25. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998; 51: 781-786.
26. Mochi M, Cevoli S, Cortelli P et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxy-

- lase genes. *Neurol Sci* 2003; 23: 301-305.
27. Yılmaz M, Erdal ME, Herken H ve ark. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci* 2001; 186: 27-30.
 28. Kowa H, Yasui K, Takeshima T et al. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000; 96: 762-764.
 29. Kara I, Sazcı A, Ergül E ve ark. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol* 2003; 111: 84-90.
 30. Tzourio C, El Amrani M, Poirier O et al. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 2001; 56: 1273-1277.
 31. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 2005; 374: 129-31.
 32. Colson NJ, Fernandez F, Lea RA et al. The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 331-344.
 33. Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics* 1994; 22: 21-26.
 34. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.
 35. Battie MC, Videman T, Gibbons LE et al. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995; 20: 2601-2612.
 36. Chan D, Song Y, Sham P et al. Genetics of disc degeneration. *Eur Spine J* 2006; 15: 317-325.
 37. Videman T, Battie MC, Ripatti S et al. Determinants of the progression in lumbar degeneration: a 5-year follow-up study of adult male monozygotic twins. *Spine* 2006; 31: 671-678.
 38. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H et al. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 2022-2028.
 39. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143-156.
 40. Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999; 285: 409-412.
 41. Paasilta P, Lohiniva J, Goring HH et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease. *JAMA* 2001; 285: 1843-1849.
 42. Jim JJ, Noponen-Hietala H, Cheung KM et al. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration. *Spine* 2005; 30: 2735-2742.
 43. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J* 2006; 15: 613-619.
 44. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E et al. Interindividual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 80-88.
 45. Besler H, Shavit Y, Mayburd E et al. Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist. *Neuroscience Letters* 2006; 404: 154-158.
 46. Kim H, Lee H, Rowan J et al. Genetic polymorphism in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with post-surgical pain in humans. *Molecular Pain* 2006; 2: 24.
 47. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770: 489-494.
 48. Gaeidigk A, Blum M, Gaeidigk R et al. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 943-950.
 49. Kaiser R, Sezer O, Papias A et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-4502D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-2811.
 50. Poulsen L, Arent-Nielsen L, Brosen K et al. The hypoalgesic effects of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-644.
 51. Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codein? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 140-149.
 52. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetic of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002; 89: 839-845.
 53. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5 :155-182.
 54. Shipton EA. Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care* 2000; 28: 363-374.
 55. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F et al. Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al.: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-238.
 56. Sham MEE, Arneth B, Hiemke C et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharmacy Therap* 2006; 31: 493-502.
 57. Ikeda K, Han W, Hayashida M et al. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 311-317.
 58. Han W, Kasai S, Hata H et al. Intracisternal A-

- particle element in the 3' noncoding region of the mu-opioid receptor gene in CXBK mice: a new genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. *Pharmacogen Geno* 2006; 16: 451-460.
59. Kotch T, Krosiak T, Averbeck M et al. Allelic variation S268P of the human mu-opioid receptor affects both desensitization and G protein coupling. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 328-334.
60. Lötsch J, Skarke C, Grosh S et al. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002a; 12: 3-9.
61. Lötsch J, Zimmerman M, Darimont J et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002b; 97: 814-819.
62. Klepstad P, Rakvag TT, Kasa S et al. The 118A>G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1232-1239.
63. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007; 130(1-2):25-30.
64. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affects pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005; 42: 583-587.
65. Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 2006; 121: 1-5.
66. Baar C, Laugsand E, Rakvag TN et al. Genetic variation in the gene for P-Glikorotein: implication for the clinical efficacy of morphine. Abstract 11th World Congress of Pain. International Association for the Study of Pain 2005. Program No. 1073- pp. 515.
67. Cousin J. News focus Genetics: Unraveling Pain's DNA. *Science* 2006; 314 (5799): 585-586.
68. Pasternak GW, Inturrisi CE. Feeling pain? Who is your daddy....*Nat Med* 2006; 12(11):1243-1244.