

Ağrı ve Genetik

Ali Ferit Pekel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Ağrı Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Bireyler parmak izlerinde olduğu gibi 'tek'tirler. Bireyler arasındaki sosyal, kültürel ortaklıklar toplumları; biyolojik ortaklıklar da tedavileri yapılandırmaktadır. Biyolojik ortaklığımızın ve ayrışıklığımızın detayları insan genomunun açıklanması ile belirginleşmiş, dıştan gelen özdeş uyarılara farklı nicelik ve nitelikte yanıt vermemize neden olan genetik çeşitliliğimiz açığa çıkmaya başlamıştır. Ağrı tedavisinde de ağrıya, ağrı kesicilere yanıtın farklılaşmasından; diğer faktörler yanında genetik farklılık da sorumlu tutulmaktadır. Bu, ilaç metabolizmalarını, taşıyıcılarını, reseptörlerini, iyon kanallarını ve 'nörotransmitter' sistemlerini şifrelemekte olan genlerde oluşabilen birçok "tek nükleotit polimorfizmleri" –SNP'nin bireysel genomda yol açtığı farklılaşma yüzündendir. Bireysel ağrı yaşantısının bu yeni açıklaması geleneksel tedavi stratejilerinin de yapılandırılmasını sorgulamakta, gelecekte; toplumları oluşturan altgruplara özgü genetik varyantlar hesaba katılarak ilaçlar üretilebilir mi? Varyanta özgün tasarımlar bireysel genoma indirgenip, kişiye has analjezikler biçimlendirilebilir mi? sorularına yanıt aramaktadır.

Anahtar kelimeler: Ağrı, genetik

Cerrahpaşa Tıp Derg 2010; 41: 32-38

The genetics of pain

Abstract

Individuals are unique as in their fingerprints. Shared features among people, regarding social and cultural issues constitutes ethnic and national societies while common biological features lead to shared treatment strategies. Details of our shared and differing emotional/physical attitudes rely muchly upon what we inherited genetically. Once identified the sequenced human genom, the reasons of the individual variance of human response to external effects became more clear. In pain management it is reflected as individual variation in both to response to pain and response to anagesics. This is probably produced by the multiple single-nucleotide polymorphisms –SNPs- in genes encoding drug metabolism enzymes, transporters, receptors, ion channels, and neurotransmitter systems. This novel explanation to known subjective pain experience is increasingly questioning the appropriateness of previously established conventional pain management strategies, asking; whether it is possible to produce drugs spesific for the subgroups of any society? Maybe the final question will dare to ask if human will be tailored by means of analgesics ?!.

Key words: Pain, genetics

Cerrahpasa J Med 2010; 41: 32-38

“..insan oğlunun Ay'a gitmesinin üzerinden ne kadar zaman geçti!. Tıp hala benim ağrımı kesebilecek noktaya erişemedi mi?”

Bu hasta söylemini meslekdaşları ile paylaşan ve yanıtı tartışan hekimin bir Anglosakson tıp dergisindeki yazısını okumamın üzerinden yaklaşık 20 yıl geçti.

Bu gün ağrı hekimi olarak kendi toplumumun çeşitli bireylerinin aynı anlamı taşıyan sorularına yanıt verme çabasıydım. IASP'nin (International Association

for the Study of Pain) klinik güncelleme bülteninden alıntılar ile derlediğim bu yazı, çoğunluğun tedavisindeki başarıların neden genele yayılamadığının açıklanabilmesinde çevresel faktörler kadar artık 'kalıtsal şans/şanssızlık' tan söz eden genetiğin de belirleyici bir rol oynadığı üzerinde durmayı amaçlamaktadır [1]. Meslekdaşlarımla ilgili oldukları farklı disiplinlerin payına düşeni fark edebilmeleri, yazımın adresini doğru yazmış olduğuma işaret edecektir.

Açık olarak tipi ve şiddeti benzeşen ağrılara veya hastalıklara uygulanan standart tedaviler ile çoğunlukta sağlanan başarılı sonuçlar ilaç ya da yöntemin yeterince etkin olmadığı veya tolere edilebilenin üzerinde yan etkilere yol açtığı azınlık hastayı çaresizliğe terk etmekte,

Alındığı Tarih: 21 Ocak 2011
Yazışma Adresi (Address): Uzm Dr. Ali Ferit Pekel
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı
34098 İstanbul
e-posta: feritpekel@superonline.com

bu farklılık da bireye ilişkin “çevresel farklılık” ile açıklanmakta idi. Bu ‘çevresel’ farklılığı aşmak üzere konvansiyonel olarak ‘hastalığın’/ağrının mekanizmaları açıklanmaya çalışılmış, hayvan modelleri yapılandırılarak sonuç sorunu yaratan mekanizmada, hastalık sürecine engel olmaya yönelik hedefler saptanmış, bu hedeflere nişan alacak ilaçlar oluşturulmaya çalışılmıştır. Geçen on yıllar ortaya konulan onca hastalık mekanizmalarına, ve bu mekanizmalara hedeflenen ilaçlara rağmen topluluklarda ilaç tedavilerinin ancak ağırlıklı başarılarından öteye geçememiştir. Ağrı sorunu ile ilgili olarak da benzer süreçler yaşanmış; herkeste ağrı kontrolünün sağlanabilmesine yönelik çalışmalar ağrı mekanizmalarını açığa çıkarmış, yeni analjezikler geliştirilmiş, bu analjezikleri bireylere uygulama yöntemleri farklılaştırılmış ancak ağrıya ve ağrı kesicilere bireylerin yanıtı ağrı modülasyonu (ağrının azaltılması ya da artırılması) ve analjezi bakımından büyük değişkenlik gösterdiği için hedeflenen başarı düzeyine erişilememiştir.

Önümüzdeki süreç ise, bireysel, ırksal ve topluluksal (etnik) genetik ayrışmayı hesaba katarak yapılandırılmış cerrahi ve tıbbi tedavi stratejilerine dayandırılacak gibi gözükmektedir. Bireylerin aynı etkilere farklı yanıtlar vermesi, bunun topluluksal ve bireysel çeşitlilik göstermesi, o bireyi veya belirli bir topluluğu dikkate alan tüm tedavi çalışmalarında çevresel olduğu kadar genetik faktörlerin de belirleyici olmasının kabulü tedaviye yanıt farklılığına ilişkin sorunsalın da tanımlanmasını revize etmeyi gerektirecektir [2,3]. DNA yapısının keşfi üzerinden henüz 50 yıl bile geçmeden tüm insan genomunun dizilendirilebilmiş olması genetiğin, ağrı ve diğer bilimlerde kırılma noktası olarak görülmeye başlamasına yardımcı olmaktadır [4]. Nüfusun belirli alt gruplarında gözlenebilen farklı hasta fenotipleri; ağrı kesicilere duyarlılığın düşük ya da toksik düzeyde yüksek olmasına neden olmaktadır. Farmakogenetik çalışmaları yürüten ilaç firmaları da bireysel genoma uyan tasarımlarla kişiye özgü dozu içeren ilacın düzenlenebileceği geleceğin peşindedirler.

Konu başlığından da anlaşılacağı üzere bu yazıdaki konumuz ağrının diğer karmaşık özellikler yanında en azından kısmen de olsa, genler tarafından belirlenen bir olgu olduğunu kabul eder yöndedir.

Genotip ve Fenotip

Ağrı genetiği araştırmalarının çoğu ağrı mekanizmaları üzerinde gen düzeyindeki etkilerin açıklanmasına yö-

nelik olmuştur. Ağrı sinyallerinin oluşmasında hangi genler iş görmektedir? Belirli bir gen etkinleştirildiğinde ya da yalıtıldığında ağrının idrak edildiği etkilenmekte midir?

Son bir kaç senedir neredeyse hemen her ay medyada diyabet, meme, akciğer, prostat kanseri; obezite; ani kardiyak ölümler, multipl skleroz, Crohn hastalığı ve başkaca bir çok hastalığa ilişkin yeni mediyatörlerin keşfedildiğine dair yayımlanan bilgiler hastalık-genom ilişkisinin irdelendiği çalışmalara dayanmaktadır [5]. Ağrıya konjenital duyarsızlık olgularının çoğunda bundan tirozin kinaz trkA reseptörü genindeki mutasyon ve polimorfizmin sorumlu olduğunun bulunması ağrı yaşıntılarındaki farklılığı açıklamada moleküler genetikten çok şeyler beklenilmesine yol açmıştır [6]. Ağrı bilgisine ilişkin genetik çalışma sonuçlarından elde edilebilenler ise farmakogenetiğin yönlendiği kronik ağrı sendromlarında gen-çevre ve gen-gen etkileşimlerinin karmaşıklığı nedeniyle oldukça sınırlı kalmıştır [4,7]. Hayvan çalışmaları, olası 200 aday geni ortaya atmış olmasına karşın bu aday genlerden sadece bir kısmı insanlardaki ağrı fenotipi ile ilişkilendirilebilmiştir [8].

Ağrının tanımlayıcı klinik özellik olduğu bir çok hastalıklarda (migren, menstrüel semptomlar, karın ağrıları, kas-iskelet yapısından kaynaklanan ağrılar, fibromiyalji, bel-boyun ve sırt ağrıları) spesifik genlerle aktarılan kalıtsal yatkınlık söz konusudur [9]. Auralı ve aurasız migrenin Fin ve İsveç toplumlarında %50 kalıtsal aktarım potansiyeli taşıdığı, değişen çevresel faktörlerin bu oran üzerinde belirleyici olmadığı gösterilmiştir [10].

Birey, kendine özgü 23 çift kromozom üzerinde belirli bir düzende yerleşmiş genlere kodlanmış bilgiyi (genotip) kalıtsal olarak alıp yeni nesillere aktarmaktadır. İnsanların tümü aynı gen bütününe sahiptir; lakin her birimiz belirli genlerimizde sahip olduğumuz aleller nisbetinde farklar taşırız. Bu alellerdeki farklılık; ağrı fenotipini de içerir şekilde fenotip(bireyde gözlenebilen özellikler ya da fiziksel yapılanmalar) açısından bireysel farklılığımızdan sorumludur. Alel farklılıkları bazen belirgin ölçüde nükleotid bazında gen dizininin farklı olduğuna işaret ederken bazen fark tek bir nükleotid’e ilişkin küçük bir değişikliktir. Bu tür alel değişkenliği “tek nükleotit polimorfizmi” olarak adlandırılır (single nucleotide polymorphism, -SNP; “snip” olarak geçer-). SNP, genomdaki tek bir noktada, alelleri bakımından farklı iki varyantın ortaya çıkmasına ve genel popülasyonda %1 den fazla rastlanmasına neden olacak şekilde, DNA sekansının değişmesidir [2].

Analjezikler alanında yürütülen farmakogenetik araştırmalar ağrıyla ilgili bireyler arası farklılıklarda, ilişkili genlerdeki SNP'lerin etkilerini ayırıştırıp tanımlamayı esas almaktadırlar. İlaç metabolizması ile ilgili enzimleri, kan-beyin bariyerindeki "dışlama"yı sağlayan taşıyıcıları, ilaç 'hedefleri'ni ve nörotransmitter yollarını kodlayan genlerdeki SNP'lerin tümü, analjezik ilaçların etkili doz ve istenmeyen etki profillerine dair bireysel farklılıkları oluşturma potansiyelindedir [1].

Lakin, ilaçları metabolize eden enzimleri, kan-beyin bariyerindeki taşıyıcı sistemi, analjezik reseptörleri, iyon kanallarını ve nörotransmitter sistemlerini kodlayan genlerdeki SNP'lerin çokluğunun yarattığı karmaşıklık, genotipi bireysel olarak işleyerek farklı ferdlere etkin tedaviler yapılandırılabilmesi hayali önünde engel oluşturmaktadır.

Analjezik İlaçlar, Metabolizmaları

Analjezik ajanların metabolizması, kimyasal yapı itibarı ile suda eriyebilirliklerini artırıp vücuttan atılmalarını kolaylaştırarak ilacın etkisinin sonlanmasını belirlemede anahtar role sahip olan enzimatik değişimler içermektedirler. İlaç metabolizma reaksiyonları Faz 1 ve Faz 2 olarak ayrılır. Faz 1, "işlevselleştirme" reaksiyonları (oksidasyon, redüksiyon, ve hidroliz gibi..) ve Faz 2 metabolizması, böbrek yoluyla atılabilen, suda eriyebilir "glukuronik asid, sülfat ve/veya glutatyon konjugatlarının oluşturulması"nı içerir [11]. Bazı durumlarda, metabolizma, biyoaktivasyon sonucu analjezi bakımından aktif metabolitler kazanılması ile sonlanmakta; morfin morfin -6-glukuronid'e, kodein morfin'e, tramadol de M1metabolitine metabolize olmaktadır [12]. Bu aktif metabolitler analjeziye katkıları yanında ortaya çıkan istenmeyen etkilerden de sorumlu olabilmektedir (petidin, morfin ve hidromorfon'un nöroeksituar metabolitleri olan norpetidin, morfin-3-glukuronid, ve hidromorfon-3-glukuronid'e metabolize olması gibi) [13].

Faz 1 İlaç Metabolizması Enzimleri – Sitokrom P450

Sitokrom P450 (CYP) enzim üstgrubu, endojen ve eksojen bir çok molekülün Faz 1 metabolizmasını katalize etmektedir [14]. İnsan genomunda 18 grupta (CYP 1-5, 7, 8, 11, 17, 19-21, 24, 26, 27, 39, 46, ve 51), 57 işlevsel gen , ve 58 psödojen bulunur. Bunlar arasında altı CYP isoformunun (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 ve CYP2A6) klinik kullanımı olan ilaçların metabolizması üzerinde anlamlı etkileri bulun-

maktadır [15]. Bu izoformların çoğunda gözlenen SNP'ler farklı protein ekspresyonu ve/veya enzim aktivitesi görülmesi ile sonuçlanan allel çeşitliliği yaratmaktadır. CYP2D6, insanda karaciğerdeki CRP proteinleri kapsamında %2-4 gibi nisbeten küçük bir yer kaplamakta ise de ağrıyı tedavi etmekte kullanılmakta olan bir çok ilacın da yer aldığı klinik tedavilerde önem taşıyan ilaçların neredeyse %25 ini metabolize etmektedir. Genetik çeşitliliği üzerinde çalışılmaktadır [16,17].

İnsanda İlaç Metabolizmasına İlişkin Fenotipler

İşlevsel olarak, belirli bir CYP izoformundaki allel değişkeni ilaç metabolizması ile ilgili olarak dört fenotipten birinin oluşmasına neden olacaktır. Zayıf metabolize (ZM) eden, orta düzeyde metabolize (OM) eden, ileri düzeyde metabolize (İM) eden, ya da çok hızlı metabolize (HM) eden. Buna karşılık gelen genotipler: ZM ler iki işlevi olmayan allel, OM ler en az bir tane düşük işlevli allel, İM ler (normal bireyler) en az bir işlevsel allel, HM ler bir işlevsel allelin çok sayıda kopyasına ve/veya mutasyonun artmış gen transkripsiyonuna yol açmış olduğu bir allel içermektedirler [16]. Klirens mekanizmasında CYP2D6 metabolizması başrolü oynayan ilaçlarda; ZM fenotipli olanların ortalama dozlarda bile istenmeyen ilaç reaksiyonlarıyada toksisite riskleri varken, HM fenotiplilerin tedavi etkinliği sağlayacak ilaç plazma konsantrasyonları için daha yüksek dozlar almaları gerekmektedir [18].

CYP2D6 SNPLeri

Bu güne değin CYP2D6 geninde 80 ayrı allel varyantı tanımlanmıştır. Bu durum, ethnic gruplar arasında belirgin farklılaşma ile kendini gösteren, geniş yelpazede farklı fenotipleri barındıran topluluklara yol açmaktadır [19,20]. İşin özü ZM fenotipinin sıklığı: Beyazlar (%7-11) > Afrikalı Amerikalı ve İspanyollar > Hintliler (alıntı orijinalinde Indian olarak neşredilmektedir) > Güney-Doęulu ve Doęu Asyalılar > Çinli, Koreli, ve Japon (%0-1.2) topluluklar [18,20-22] HM fenotipi sıklığı sırasıyla: Siyah Etyopyalı ve Arablar (%16-20), > Sicilyalılar, İtalyanlar, İspanyollar, Akdenizliler ve Türkler > Beyaz ve Afrikalı Amerikalılar > Avrupalı Beyazlar (% 1-2)'dir [18,20,22-24]. Lakin, CYP2D6 allellerinin genotip-fenotip ilişkileri henüz bütünüyle ortaya konulabilmiş değildir.

CYP2D6 geninde SNPlerin hasta kazanımını şekillendirebileceği analjezik ajanlar içinde tramadol, kodein, trisiklik antidepresanlar, venlafaksin, ve antiaritmikler ve antiemetikler (ondansetron), tamoksifen, ve antipsikotikler (risperidon) yer almaktadır [18].

Tramadol

Ağrı tedavisinde ikinci basamakta yer alan tramadol sistemik olarak uygulandığında CYP2D6 tarafından güçlü bir mü-opioid agonisti olan o-dimetiltramadol'e (M1) metabolize olmaktadır [10]. CYP2D6 "zayıf metabolize eden" lerin standart tramadol dozları ile "ileri düzeyde metabolize eden"lere kıyasla daha düşük düzeylerde analjezi elde etmeleri ve yeterli analjezi için daha yüksek dozları gereksinimleri beklenmektedir [25,26]. Ağızdan tramadol uygulandığında M1 plasma konsantrasyonunun ZM lere kıyasla 1M 'lerde daha yüksek seviyelere çıkmakta, HM'lerde ise opioid yan etkileri oluşuracak düzeyde M1 oluştuğu gözlenmektedir [27,28].

Kodein: Kodein dozunun %10'u CYP2D6 tarafından metaboliti olan morfine dönüşmektedir [29]. CYP2D6 Zayıf metabolize edebilenlerde (ZM), kodein etkinliği görülememekte ve morfin düzeyi, ancak tesbiti güç seviyelerde saptanabilmektedir [30-32]). Bunun tam tersi olarak HM'bireylerde kodein çok yüksek oranlarda morfin'e metabolize olarak normal sınırlarda kodein dozlarının bile solunum depresyonu yaratma riskini doğurmaktadır [33].

Faz 1 İlaç Metabolizması Enzimleri -UGT

İnsanlarda bilirubin, safraasidleri, yağ asidleri, steroid hormonlar ve bunların yanı sıra bazı yaygın reçete edilen ilaçların metabolize edilebilmeleri bireyler arasında belirgin değişikliklerle karakterizedir. Bu, ikincil metabolizma seviyesinde katalizör olan UGT enzimleri üstgrubu, suda erir glukuronid konjugatlarının oluşmasını sağlamaktadır [34].

İnsanlarda iki asal gruba ayrılan UGT enzimlerinde (UGT1A ve UGT2) 15 izoform tanımlanmıştır [35]. Bunlardan UGT2B7, morfin ve hidromorfon gibi opioid analjeziklerin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların ve antikövsanların metabolize edilmelerinde anahtar rol oynadığı anlaşılmaktadır [36,37].

Kan-Beyin Bariyerinde İlaç Taşınımı

Dış ve iç kaynaklı toksinlerden beyni korumak için kan-beyin bariyerinde yapılanmış P-glikoprotein taşıyıcılar

membran proteinleri olarak hücre ve dokulardaki bileşiklerin konsantrasyonlarını düzenlerler. Bunlar arasında en iyi tanımlanmış olanı, ABCB1, gen yapısında elliden fazla SNP farklılaşması ve çok çeşitlenen polimorfizmler barındırmaktadır. Klinik olarak kullanımı yaygın olan antidepresanlar, steroidler, digoksin ve sitostatiklerin kan-beyin bariyerinden dışlanabilmesi ölçütünü bu SNP'lerin farklılığı şekillendiriyor olabilir [38].

SNP'ler ve Analjezik İlaçlarda Farmakodinamik Kazanım

Farmakogenetik alanındaki araştırmalar arasında son on yılda odaklanılan bir diğer konu da mü opioid reseptörlerini ve katekol-O-metil-transferaz (COMT) enzimini kodlayan genlerdeki SNPlerin opioid doz gereksinimleri ve yakınma konusu olan ağrı şiddetlerinin bireyler arası farklılığa etkilerine ilişkindir.

Reseptör ve İyon Kanalı Polimorfizmi:

OPRM1 (Mü-Opioid Reseptörü)

Güçlü opioid analjeziklerin bir çoğu morfine benzer şekilde mü-opioid reseptörünü aktive ederek analjezi yaratmaktadırlar [39]. Günümüze kadar mü-opioid reseptörünü kodlayan genin (OPRM1) yaklaşık 1800 farklı varyantı tesbit edilmiş, bu varyantların 20 den fazlasının aminoasid değişikliklerine yol açan SNPler olduğu saptanmıştır [40]. Bu OPRM1 SNPlerden A118G pozisyonunda olan biri (N40D varyantı) popülasyonda %20-30 nisbetinde rastlanılacak oranda yaygındır [41]. İlk çalışmalar bu genin işlevsel olarak ağrı farklılığına yol açmada önemli olduğuna işaret etmişse de meta analizler bunun doğruluğunu göstermede yetersiz kalmıştır [42]. Eldeki veriler opioidlere bağlı bulantının az olması ve etkin analjezik doz gereksiniminin N40D varyantı ile ilişkisine işaret etmekte ise de bu ilişki zayıf düzeyde bulunmuştur [43].

SNPler ve Nörotransmitter Yolları: COMT

Katekol-O-metil-transferaz (COMT) enzimi epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi ağrı iletisi ve analjezide önemli rol oynayan endojen katekolamin nörotransmitterlerin metabolizmasını katalize eden bir enzimdir. 158. Pozisyonda valin'den-metiyonin'e (V158M) gelişen COMT'a ilişkin işlevsel bir SNP (rs46840) COMT aktivitesini üç ila dört misli azaltarak kanser ağrısında etkin analjezi için gereksinilen dozun düşük olmasına neden olur [44,45]. Bu SNP ağrı duyarlılığı ile de ilişkilendirilmeye çalışılarak ameliyat sonrası kronik ağrılar,

kronik yaygın ağrılar, deneysel ağrılarla ilişkili genetik yapı ortaya konulmaya çalışılmış ancak başarılı olunamamıştır [46]. COMT aktivitesinin azalmasının etkin analjezi için gereksinilen dozu azaltma mekanizması, sinir sisteminin bir çok seviyesinde potansiyel etkiler yaratan çok sayıda faktörün etkisinde gelişiyor olması etki-sonuç ilişkisini basit olarak açıklamayı şu an için mümkün kılamamaktadır.

Sodyum Kanalı Mutasyonları ve Ağrıya Duyarlılık

Lidokain gibi lokal anestetikler ile meksiletin gibi antiaritmikler ağrıyı kontrol altına alabilmelerini duyuşal sinirlerdeki voltaja dayalı açılıp kapanan sodyum kanallarını bloke ederek sağlamaktadırlar. Ancak, motor sinirler, kalp dokusu ve beyindeki sodyum kanallarının inhibe olmasıyla motor blok, kardiyak ileti bloğu ve nörotoksisite gibi çeşitli istenmeyen etkilere de yol açabilmektedirler.

Bugüne değin belirlenmiş olan dokuz sodyum kanal alttipi arasında duyuşal sinirlerde ağırlıklı olarak Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 ve Nav 1.9 bulunmaktadır. Bu sodyum kanallarını hedef olarak belirlemiş yeni analjeziklerin ağrı kesici etkinlikleri korunurken daha ılımlı yan etki profillerine sahip olma potansiyelinde olmaktadır [47]. Nav 1.7 sodyum kanal alttipini kodlayan SCN9A geninde mutasyon iki farklı uç fenotip yaratmakta; ya ağrıyı hissedememekte ya da ailesel kronik ağrı sendromlu olmaktadır. Bu gözleme dayalı olarak da SCN9A geninde SNPLerin hastaların tanımladıkları klinik ağrı düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşüncesini uyandırmış, 1277 hastada yapılan çalışmada SCN9A SNP, rs6746030 ile ağrı idraki arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir [48]. Seyrek karşılaşılan A aleline sahip bireylerin yaygın olarak bulunan G aleline sahip olanlara kıyasla daha yüksek düzeyde ağrı çekmektedirler. Nav 1.7 sodyum kanalı klinik ağrıyı modüle etme çabalarında önemli bir hedef olarak belirlemektedir. Geleceğin analjezik ilaçları tasarlanırken Nav 1.7 blokerlerinin oluşturulma çabaları kuşkusuz ön planda olacaktır.

Sonuç

Ağrı yakınmalarına etkin çözümler bulmak doğrultusunda yürütülen çalışmalar teknoloji ve bilimin ilerleyişine paralel gelişmeler göstermeye devam etmektedir. Son on yılda gerçekleştirilen farmakogenetik araştırmalar benzer şiddet ve karakterde ağrılı olan hastaların birbirlerinden farklı analjezik dozları gereksinmesine

bir çok genetik faktörlerin sebep olduğuna işaret etmektedir. Bu genetik faktörler; analjezik ilaçların metabolizmasını, analjezik ajanların kan-beyin bariyerinden geçişlerini etkilemekte, hedef reseptörlerde ve iyon kanallarındaki etkinliklerini değiştirmektedir [1].

Çok sayıda gende bir çok küçük farklılıkların yol açtığı bireylerarası büyük klinik farklılıkların yarattığı tedavi zorluklarını gidermek için gelecekte hastaların genotiplenmesinin rutin klinik işlemler arasına girmesi ve tanımlanabilecek genetik varyantlara uygun tedaviler biçimlendirilebilmesi mümkün olabilir.

Ekonomik, standardize, çoğunluğa göre biçimlenmiş konfeksiyon ürünlerin üzerimizde “..eh işte ! “ kabilinden durması -bazı yerlerimizi fazla örterken bazı yerlerimizi eksik kapatması- yerine; daha pahalıya çıkan ancak terzide üzerimize göre biçilip dikilmiş ürünleri hayal ettiğimizi düşünüyorum. Biz, insanoğlu bu yolda ne kadar kazanır/kaybeder? bilinmesi zor. Ama terzinin kazanacağı kesin!

Bu satırları okuyanlar bunu görebilir mi?. Bundan da emin değilim!. Zira günümüze değin sağladığımız bunca gelişim, yüzyıllardır bildiğimiz morfinin, bu gün de ‘altın standart’ olarak kabul edilmesinin ilerisine götürmemiştir bizleri, henüz..!

Kaynaklar

1. Smith MT, Muralidharan A. Pharmacogenetics. IASP PAIN Clinical Updates Vol. XVIII, Issue 8, September 2010.
2. Kim H, Clark D, Dionne RA. Genetic contributions to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. J Pain 2009;10:663-693.
3. Filingim Rb, Social and Environmental Influences on Pain. In: Mogil Jeffrey S, ed. The Genetics of Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2009. p. 283-305.
4. Papp J, Sobel E. The Genetics of Pain. Ed: In: Emeran A, Mayer, M , Bushnell C, eds. Functional Pain Syndroms: Presentation and Pathophysiology. Seattle, WA: IASP Press; 2009. p. 405-422.
5. Max MB. Moving Pain Genetics into the Genome-Wide Association Era. Ed: Jose Castro-Lopes, Current Topics in Pain, 12th World Congress on Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2009. p. 185-197.
6. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, ve ark. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nat Genet 1996;13:485-488.

7. Diatchenko L., Nackley AG, Tchivileva IE, Shabalina SA, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet* 2007;23: 605-613
8. LaCroix –Fralish ML, Ledoux JB, Mogil JS, The Pain Genes Database: an interactive web browser of pain related transgenic knockout studies. *Pain* 2007;131: 1-4.
9. MacGregor AJ. The heritability of pain in humans. In: Mogil Jeffrey S, ed. *The Genetics of Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 2009. p. 151-166.
10. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, ve ark. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995;35:70-78.
11. Stamer UM, Stuber F,. The pharmacogenetics of analgesia. *Expert Opinion Pharmacother* 2007;8:2235-2345.
12. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, Lake BG. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1146-1155.
13. Smith MT, Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524-528.
14. Nebert DW, Russel DW, Clinical importance of the cytochromes P-450. *Lancet* 2002;360:1155-62.
15. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 2002; 34:83.
16. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoe-pigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
17. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-590.
18. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinetics* 2009; 48:689-723.
19. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, Lai X, Wang Jc, Li CG, Tian M, Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008;9:738-784.
20. Neafsey P Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B,. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12:334-361.
21. Horai Y, Taga J, Ishizaki T, Ishikawa K. Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine, and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a japanese population . *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:111.
22. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I, Cytochrome P45 2D6variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-295.
23. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benitez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:265-269.
24. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, Kayaalp SO, Roots I, Brockmoller J. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the turkish population . *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:18592.
25. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F,. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003;105:231-238.
26. Wang G, Zhang H, He F, Fang X. Effect of the CYP2D6 10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:927-231.
27. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:636-644.
28. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmoller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:78-83.
29. Kadiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A. Weinlein M, Woodfin K, Raffa RB, Nagar S. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;41:77-91.
30. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schanzie G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codein administration irrespective of the genetically determined differences in morphin formation. *Pain* 1998;76:27-33.

31. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codein phosphat in paediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001;86:413-21.
32. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codein metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002;89:839-4
33. Kirchheiner J, Schmidth H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of codein and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257-65.
34. Guillemette C, Levesque E, Harvey M, Bellemare J, Menard V. UGT genomic diversity: beyond gene duplication. *Drug Metab Rev* 2010; 42:22-42.
35. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-616.
36. Coffman BL, Rios GR, King CD, Tephly TR. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1-4.
37. King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in vitro glucuronidation of diclofenac. *Toxicol Sci* 2001;61:49-53.
38. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J* 2007;7:154-79.
39. Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S2-9.
40. Lotsch J, Geisslinger G. Are mu-opioid receptor polymorphisms imported for clinical opioid therapy? *Trends Mol Med* 2005;11:82-9.
41. Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:983-1013.
42. Walter C, Lotsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009;146:270-5.
43. Peiro AM, Margarit C, Gimenez P, Horga JF. Pharmacogenetic testing is of limited utility for predicting analgesic response to morphine. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:8-11.
44. Rakvag TT, Klepstat P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005;116:73-8.
45. Rakvag TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain* 2008;4:64.
46. Kim H, Lee H, Rowan J, Dionne RA. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Mol Pain* 2006; 2:24.
47. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7(5 Suppl 3): S1-29.
48. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, Drenth JP, Dai F, Wheeler J, Sanders F, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:5148-53.