

KRONİK AĞRI MEKANİZMALARI, NÖRALTERAPİ ve ORTOMOLEKÜLER DESTEK TEDAVİLERİ

A REVIEW: MECHANISMS OF CHRONIC PAIN, NEURALTHERAPY and ORTHOMOLECULAR SUPPORTIVE TREATMENT

Mehmet Ali ELMACIOĞLU, MD¹, *

¹Anestezi ve Reanimasyon uzmanı (Anestesiolog), SEV hastanesi Anestezioloji ve Reanimasyon, Gaziantep - Turkey

Özet

Bu derlemede kronik ağrı mekanizmaları; kronik ağrıya Nöralterapi yaklaşımı, ortomoleküler ürünler ve etki mekanizmaları incelenmiştir. Kronik ağrı; Nöralterapide kullanılan lokal anesteziklerin; ağrı yolları, nörojenik inflamasyon, bozucu alanlar ve santral ağrı hafızasını oluşturan yapıların üzerindeki etkileri ile düzenlenebilmektedir. Ortomoleküler tıp; "vitaminler, mineraller, amino asitler, eser elementler ve yağ asidi gibi" doğal molekülleri, bedenin ihtiyacına göre ve doğru miktarlarda kullanarak bireysel biyokimyasal temelli dengesizlikleri veya eksiklikleri düzeltme girişimlerini içermektedir. Kronik ağrı patofizyolojisinde önemli bir yer tutan glutamat ve NMDA reseptörleri üzerinde etkileri bulunan ortomoleküler ürünler destek tedavilerinde kullanılmaktadır. Kronik ağrıya yaklaşım bütünsel bir bakış açısı gerektirmektedir. Kronik inflamasyon, asidik yıkım ürünlerinin artışı, bağışıklık ve hormonal sistemin kronik ağrıdaki yeri göz ardı edilemez. Bu makalenin konusu içinde yer almamasına rağmen, sağlıklı bir bağırsak florası oluşturulması, enterik sistem regülasyonunun sağlanması, bağ dokusunun temizlenmesi ve şelasyon kronik ağrıya bütünsel yaklaşımın kilit taşlarıdır (1). Nöralterapi uygulamaları ve bütünsel bakış açısına uygun ortomoleküler desteklerle hastaların kronik ağrı sağaltımına katkı sağlanabilecektir.

Anahtar sözcükler: Kronik Ağrı, Lokal Anestezikler, Nöralterapi, NMDA, Glutamat, Ortomoleküler.

Summary

In this review; mechanisms of chronic pain; Neuraltherapy approach to chronic pain, orthomolecular products for chronic pain and mechanisms of actions of both Neuraltherapy and orthomolecular products have been examined. Chronic pain relief can be provided by the local anesthetics that is used in Neuraltherapy practice; with the effects on Pain pathways, neurogenic inflammation, disturbing fields, and effects on structures that constitute the central pain memory. Orthomolecular medicine includes attempts to correct individual biochemical-based imbalances or deficiencies by using natural molecules such as "vitamins, minerals, amino acids, trace elements and fatty acids" according to the body's needs and in the right quantities. The orthomolecular products that have effects on glutamate and NMDA receptors -which plays an important role in pathophysiology of chronic pain- are used in supportive therapies for chronic pain.

The approach to chronic pain requires a holistic perspective. Chronic inflammation, increased acidic degradation products, and the immune-hormonal system dysfunctions; their role in the formation of chronic pain cannot be ruled out. Despite the absence of the subject of this article; the establishment of a healthy intestinal flora, the regulation of the enteric system, the cleansing of connective tissue-basic matrix- and chelation are the keystones of a holistic approach to chronic pain (1). Methods of Neuraltherapy and orthomolecular support for a holistic perspective will contribute to the chronic pain relief of patients.

Key Words: Chronic Pain, Local Anesthetics, Neuraltherapy, NMDA, Glutamate, Orthomolecular.

* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):
Mehmet Ali Elmacioğlu, MD
Atatürk Mah 1040 Sok Işıl Sit A Blok/10 27010
ŞehitkemaI Gaziantep Türkiye
Tel: 00 90 342 220 02 11 (1232)
malielmaci@yahoo.com

KRONİK AĞRI TANIMI ve PATOFİZYOLOJİSİ

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle bağlantılı, duysal, hoş olmayan bir duydur. Ağrı uyarıcı özelliğini yitirip onu başlatan hastalık veya hasar ortadan kalktığı halde devam ediyorsa artık ağrıyı başlatan neden önemli değildir; ağrı sebepten çok ağrıyı algılama sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Bu tablonun 12 haftanın üzerinde devam etmesi kronik ağrı olarak kabul edilmektedir (2). Temel sistemde homeostazın bozulması ve düzeltilmemesi patolojik bir uyarıya neden olur. Uzun süreli tekrarlayan güçlü uyarılar ağrı sistemini etkiler ve sıklıkla duyarlı-kronik-hale gelmesine yol açar. Burada 3 farklı patofizyolojik süreç vardır:

1. Periferik sensitizasyon: Doku travması, enfeksiyon gibi nosiseptif uçların aşırı duyarlı hale gelmesi ile önceden zararlı olmayan uyarılar nosiseptörleri aktive eder ve ağrı oluştururlar. Periferik sensitizasyon inflamatuvar mediyatörlerle indüklenen bir süreçtir.
2. Dorsal kök ganglionundaki duysal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelip yollarının üstündeki normal bölgelerdeki ektoptik deşarjlarıyla gerçekleşir. Bunun sonucunda duysal impulsların oluşumundan sorumlu çeşitli iyon kanallarıyla membran reseptörlerinin sentez ve dağılımında değişiklikler olur. Tedavide erken evrede membran stabilize edici ilaçların kullanımı önerilmektedir.
3. Son patofizyolojik süreç ise omurilik ve beyindeki iletilerde amplifikasyon artışıdır. Bunun için, inflamasyonlu periferik nosiseptörlerde "periferik sensitizasyon" ile uyumlu "santral sensitizasyon" tanımı yapılmıştır. Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğin amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrı artışı olur. Merkezi sensitizasyonun zararlı

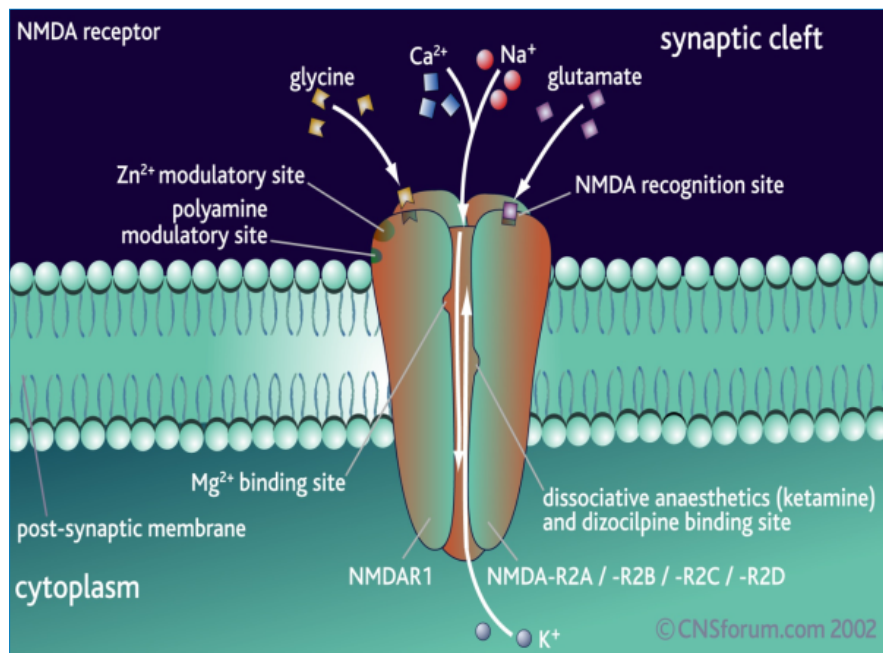
inputla başlatılan bu biçimi N-metil d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu içerir. (3)

NMDA Reseptörleri ve Kronik Ağrı Gelişimi

Kronik Ağrı gelişiminde NMDA reseptörleri (Resim 1), eksitator amino asit glutamat, inhibitör amino asitler GABA ve glisin önemli rol oynamaktadırlar. Glutamat, hem beyinde hem de periferde aksiyon potansiyellerini sürdürmekle görevli, nöronal uyarıcı etkisini NMDA reseptörleri üzerinden gösteren bir nörotransmitterdir. İkinci dereceden nöronlarda, NMDA reseptörleri üzerinde etki yaparak, periferik, santral ve viseral kronik ağrı gelişimine aracılık ettiği düşünülmektedir (4,5). Glutamatın aşırı salınımı, postsinaptik nöronlarda aşırı uyarılma sonucu nöronal hasar ve nöronal hücrelerde ölüm sebebiyet verebilir (4,6). Bu duruma eksitotoksosite denir ve kronik ağrı gelişimde önemli olduğu düşünülmektedir (6). Nosiseptörlerin uzun süre etkinleşmesi ile NMDA reseptörlerinde magnezyum bloğu çözülür ve Substans P serbest kalır.

Aynı anda glutamatın sürekli salınmasına yol açarak, uzun süren membran depolarizasyona neden olarak, kronik ağrıya yol açabilir (4,7). Artan Substans P'nin kan-beyin bariyerinin (KBB) permeabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (8,9). KBB normalde beyni yüksek plazma glutamat konsantrasyonlarından korur (10). Substans P konsantrasyonunun artması KBB geçirgenliğinin artmasına yol açabilir ve bu da fazla miktarda glutamatın beyne daha kolay girmesiyle santral ağrı semptomu oluşumuna neden olabilir.

Santral sensitizasyonda glutamatın rolüne ek olarak, anormal glutamaterjik nörotransmisyon; migren, temporo-mandibular eklem hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu gibi ortak örtüşen diğer kronik ağrı bozukluklarına ve bununla birlikte depresyon gibi yine ortak komorbid duyu durum bozukluklarına da yol açabilmektedir (11,12,13). Bir çok kronik ağrı sendromunda beyin omurilik sıvısında ve MRI



Şekil 1 | NMDA reseptörü (institute.progress.im sitesinden alınmıştır).

Spektroskopik incelemelerinde artmış glutamat düzeyleri bildirilmiştir (14,15). GABA ve glisin amino asitleri SSS'de farklı alanlardaki hızlı inhibitör nörotransmisyonu yönetmekte ve spinal sensorial ağrının işlenmesinde ana rolü oynamaktadırlar. Sağlıklı koşullarda, pre ve post sinaptik mekanizmalarla, primer sensorial sinir liflerinin spinal terminallerinde ve intrinsik dorsal horn nöronlarında nöronal eksitabiliteyi azaltarak, duyuşsal uyarıların ayırımını kolaylaştırır. Patolojik ve kronik ağrı sendromlarında GABAerjik ve glisinerjik sinaptik iletiler nöropatik ve inflamatuvar ağrıda alta yatan mekanizma olarak değerlendirilmektedir (16).

KRONİK AĞRIYA NÖRALTERAPİ YAKLAŞIMI

Nöralterapi pratiğinde amaç lokal anesteziğin antiinflamatuvar, analjezik, sempatotik, hücre membran aktivasyon potansiyeli üzerine ve bozucu alan/odakları tedavi edici özelliklerinden faydalanarak regülasyonu bozulmuş doku, organ veya sistemlerinin perfüzyonunu artırmak ve yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu sayede hem analjezik etkinlik, hem de organizmanın sağlıklı çalışması (regülasyonu) sağlanmaktadır. Nöralterapinin kronik ağrı tedavisindeki yeri, kullanılan lokal anesteziğin; Ağrı yolları (Asidik metabolizma ürünlerinin, iyonların, ağrı oluşturan maddelerin salınımı azaltır, sensorial sinir sonlanmalarında depolarizasyonu engeller ve sensorial liflerde iletiyi bloke eder. Ve özellikle ağrı hafızasını oluşturan WDR nöronları üzerinde olan etkileri), nörojenik inflamasyon, kronik inflamasyon sürecinin ortaya çıkardığı bozucu odak/alan kavramı ve kronik ağrı sendromlarında karşımıza çıkan santral ağrı hafızasını oluşturan yapılar üzerindeki düzenleyici etkileri ile açıklanabilir (22,23,24,25,26,27,28).

KRONİK AĞRIDA KULLANILAN ORTOMOLEKÜLER DESTEKLER

Magnezyum ve Ağrı

Magnezyum; enzim aktivasyonu, protein sentezi, vazomotor tonus regülasyonu, nörotransmitter ve sinyal iletimi gibi birçok fizyolojik fonksiyona sahip intrasellüler bir iyondur. Mg, NMDA reseptörleri üzerinde non-kompetitif antagonist etki ile ağrı algılanması ve post operatif ağrının devam etmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Mg'un glutamaterjik nörotransmisyonu NMDA reseptörleri üzerinden potansiyel

Tablo 1 | Glutamaterjik Nöral Yanıtta Ortomoleküler Ürünler (17,18,19,20,21).

Glutamaterjik Nöral Yanıt ve Ağrıda Önemli Mineral ve Vitaminler	
Magnezyum	NMDA reseptör blokajı
Çinko	Sinaptik aralıkta eksitator yanıt (-) etki, glisin reseptörlerinin endojen allosterik modülatörü
Vit B6	Glutamat GABA dönüşümünde glutamat dekarboksilaz enzim kofaktörü
Omega 3	İnflamasyon, sinaptik aralıkta glutamat eksitasyonu
Vit C	Antioksidan, glutamaterjik nörotransmisyon
Vit E	Antioksidan, glutamaterjik nörotransmisyon

olarak modüle edebildiği bilinmektedir (29,30,31).

Yapılan çalışmalarda küme baş ağrısı ve özellikle menstruel migren hastalarında Mg seviyeleri düşük bulunmuştur (32,33). Prospektif, çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada günlük tek doz 600 mg oral trimagnesiumdisitratın, plasebo ile karşılaştırıldığında migren sıklığını anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir (34,35). Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 60 hasta üzerinde yapılan çalışmada; 1000mg İV Mg sülfatın auralı ve aurasız akut migren ataklarının bütün semptomlarının tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme sağladığı belirlenmiştir (36). Kronik Ağrı Modellerinde (mekanik, diabetik, mononöropatik, formalin ile nosiseptif) Mg kullanımının düşük doz morfinin analjezik etkisini NMDA reseptörleri üzerinden arttırdığı ve uzamış – kronik ağrıda etkin olduğu belirtilmiştir. (37).

20 çalışma üzerinden yapılan bir meta analizde, genel anestezi uygulanmış 1257 hastada perioperatif dönemde İV magnezyum verilerek postoperatif ağrı düzeyinin ve opioid kullanımının azaldığı belirlenmiştir (38). Major lomber ortopedik cerrahi geçiren 24 hastaya anestezi başlangıcında 50 mg/kg MgSo₄ verilmiştir. Post-operatif ağrı skorları ve opioid kullanım oranları anlamlı derecede düşük bulunmuştur (39).

OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİ ve AĞRI

Cilt, kaslar, immun dokular, myelin, glial ve nöronal membranlarda bulunan lipoproteinlerin (omega-6 ve omega-3 yağ asitleri) pro veya antinosiseptif metabolitlere dönüşerek nosiseptif/antinosiseptif yanıt oluşturabilmektedirler. Omega-6 ve Omega-3 yağ asitlerinden gelişen mediatörler kronik ağrıyı başlatabilir ve alevlenmesine neden olabilir. Diyetle yüksek oranda linoleik asitle beslenmenin idiyopatik ağrı sendromlarına yol açabileceği düşünülmektedir(40).

Balık yağında bulunan ana Omega-3 yağ asitleri olan EPA (Eicosapentaenoic asit) ve DHA (docosahexaenoic asit), siklooksijenaz Omega-6 yağ asidi metaboliti sentezini azaltarak prostaglandin E₂ üzerinden NSAID benzeri etki göstermektedir. EPA ve DHA inflamatuvar sitokin üretimini baskılayan E-resolvin ve D-Resolvinlerin öncüsüdür(41).

Yapılan çalışmada balık yağı kullanımı ile DMAR ilaçlar, MTX, sulfosalazin, hidroksiklorokin kullanımında azalma, RA ataklarında azalma tespit edilmiştir. Balık yağının içinde bulunan EPA ve/veya DHA, proinflamatuvar lipid mediatörlerini, PGE₂, lökotrien B₄, peptid mediatörleri, TNFα ve IL-1β üretimini inhibe edebilir. Ortaya çıkan etki NSAID ve TNF bloke eden ilaçlarla benzer etkiyi oluşturabilmektedir. EPA ve DHA metabolitleri (resolvinler) deneysel olarak oluşturulan inflamasyonu aktif olarak iyileştirmişlerdir. (42,43,44)

EPA ve DHA omega-6 sentezini baskılayarak proinflamatuar eikosanoitlerin, PGE₂'nin ve lökotriene B₄ oluşumunu engeller. RA hastalarında ağrı, sabah sertliği, ağrılı ve/veya hassas eklem sayısını ve NSAID ilaç kullanım sıklığını azaltmaktadır (45,46,47). Omega-3 yağ asitleri eksikliğinin glutamatın indüklediği nöron hücrelerinin ölümünü arttırdığı gösterilmiştir (20).

B VİTAMİNLERİ ve AĞRI

Nöronların gelişimi sırasında B6 vitamini eksikliğinde fonksiyonel sonuçları nöronal bağlantıların ve myelinizasyonun azalması ile sinir iletim hızı ve büyüklüğünde değişiklikler görülebilmektedir (48).Yapılan çalışmalarda, Karpal Tünel Sendromunda, B6 kullanımının klinik şikayetlerde azalmaya yol açtığı ve el cerrahisi gereksinimini geciktireceği yönünde görüş bildirilmiştir (49,50,51). Benfotiamine (600mg/300 mg/placebo) ile yapılan bir çalışmada; diabetik polinöropati hastalarında bozulmuş glukoz metabolizması üzerindeki nedensel etkisine dayalı olarak tedavi seçeneğinde benfotiamin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (52). Akut ve kronik nöropatik ağrının kontrolünde Vit B12 kullanımının anlamlı bulunduğu ve anti-inflamatuar etkinliğinin olduğu ifade edilmiştir (53). Kronik alt bel ağrısı şikayeti bulunan hastalarda yapılan çalışmada parenteral Vitamin B12 kullanımının; bel ağrısı düzeyini ve hareket kısıtlılığını azalttığı bildirilmiştir (54).Yapılan bir çalışmada; B vitaminlerinin geçici iskemiye bağlı spinal kord hasarında, nöroproteksiyon ve antinosiseptif etkinliğinin bulunduğu ifade edilmektedir. B vitamininin, inhibitör GABAerjik tonusa yardımcı olarak spinal merkezi duyarlılığın azaltılmasına ve bu yolla analjezik katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (55). B6 vitamini glutamaterjik nörotransmisyon için önem taşımaktadır. Bu vitamin glutamati GABA'ya dönüştüren enzim glutamat dekarboksilaz için önemli bir kofaktör görevi görür. B6 eksikliğinin, glutamat düzeylerinin yükselmesine ve GABA inhibisyonlarının seviyelerinin düşmesine neden olarak kronik ağrı yatkınlığına neden olabileceği ifade edilmiştir (19).

C VİTAMİNİ ve AĞRI

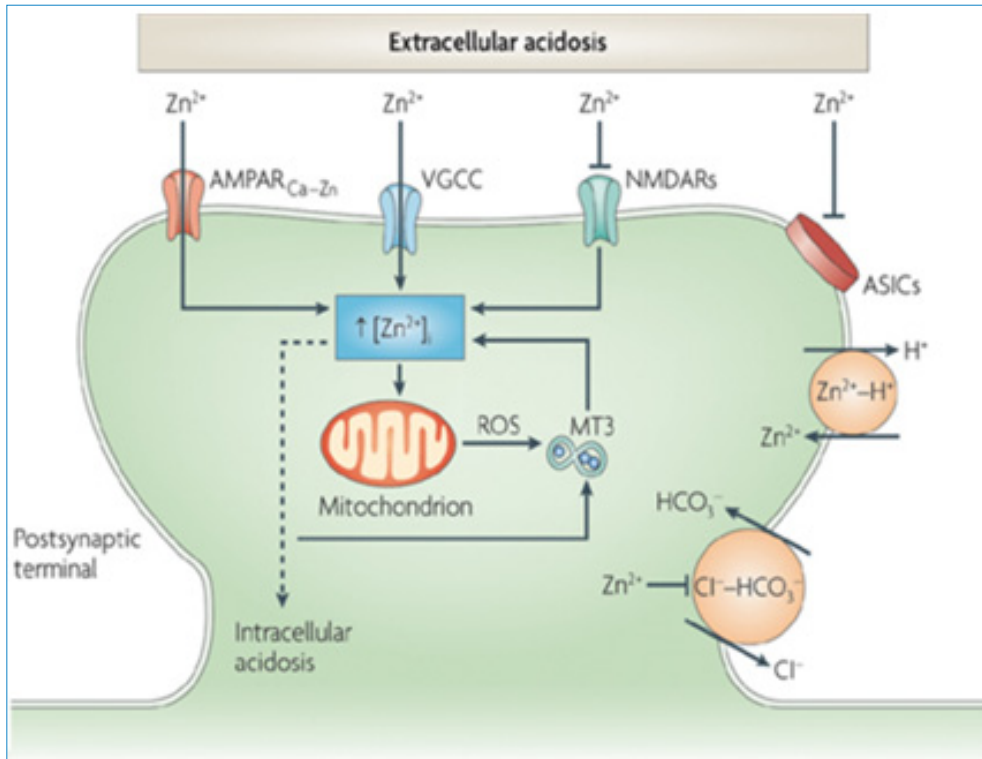
Yapılan bir çalışmada, vitamin C ve vitamin E'nin nöronal K^+ akım amplitüdlerinde modülasyon yaparak, bozulmuş olan nöronal eksitabiliteyi düzenleyebileceği bildirilmiştir (56). Migren aynı patolojik yolu izlediğinden nörojenik inflamasyon ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı olarak ortaya çıkabilen beyin dokusundaki CRPS olarak değerlendirilebilir. Vitamin C migren profilaksisinde 1000 mg kullanıldığında atakların şiddetini ve görülme sıklığını azaltmaktadır (57).

Süregelen glutamat salınımı ile ortaya çıkan aşırı uyarılma, yani eksitotoksisite, sinir sisteminde artan ROS üretimi yoluyla oksidatif strese neden olabilir (58). Yine aşırı glutamaterjik sinir iletimi bedeninin antioksidanlara olan ihtiyacını artırır. Antioksidanların diyetle alınması ile oksidatif stresin önüne geçilebilir (59). Plasma vitamin C düzeyi, PHN'de önem arz etmektedir. İntravenöz askorbat düzeyi PHN'de gelişen spontan ağrının tedavisinde yardımcı olmaktadır (60).

Vitamin C uygulaması düşük maliyet ve yüksek doz kullanılmadığı sürece düşük komplikasyon oranına sahiptir. Yeterli epidemiyolojik kanıtları dolayısıyla Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi CRPS önlemek için günlük pratikte vitamin C kullanımını önermektedir (61). Ekstremitte cerrahisi sonrası CRPS gelişimini önlemek için, 50 gün boyunca 1gr/gün vitamin C kullanımı üst düzey kanıtı sahip bulunmuştur. Postoperatif morfin kullanımını azaltmak için, preoperatif dönemde 2 gr vitamin C kullanımı orta derecede kanıtla desteklenmektedir (62).

ÇİNKO ve AĞRI

Çinko, merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunur ve ağrıyı düzenler, alta yatan mekanizma bilinmemekle birlikte



Şekil 2 | Asidoz Zn ilişkisi (64).

eksitator nörotransmisyonunda endojen bir modülatör olarak, NMDA reseptörleri üzerinden ağrı prosesinde görev yapmaktadır. Çinko SSS'nin intra ve intersellüler sinyalleri ileten iyonudur. Nörofizyolojik açıdan, çinkoya bağlı yollar ve çinko dishomeostazisinde görülen zararlı etkiler santral ağrı üzerinde önem taşımaktadır (63,64).

Asidoz ve Zn İlişkisi: Ekstrasellüler asidoz, Zn'nin hücre içine girişini artırır. Bu olay Zn'nin NMDA reseptörleri üzerindeki etkilerini azaltır. Asidoz tablosu, glutamattan bağımsız iskemik nöronal kayba neden olan asiditeye hassas iyon-Ca kanallarını (ASIC) inhibe eder. Asidoz nedeniyle artmış olan Zn salınımı, mitokondrial depolarizasyon ve ROS oluşmasına neden olarak hücreyi redox durumuna sokar. Asidik ortamda ağrı düzeyindeki artışın altında yatan mekanizma kısaca bu şekilde özetlenebilir.

Zn sayısız miktarda düzenleyici, yapısal ve enzimatik proteinin yapısında esansiyel olarak bulunmaktadır. SSS'de nörosekretuar ürün veya kofaktör olarak rol oynamaktadır. Zn; "çinko içeren" nöronlar adı verilen sinaptik veziküllerde yüksek oranda bulunmaktadır. Çinko içeren nöronlar glutamaterjik nöronların bir alt kümesidir (65).

Zn iyonları nosiseptif transmisyonunda önemli olan primer afferent liflerin eksitabilitesini düzenlemektedir. Bu bilgiler ışığında Zn spinal ganglion seviyesindeki ağrı mekanizmasında yer almaktadır. Bu sonuçlar veziküler Zn'nun Nöropatik Ağrıda düzenleyici bir rol oynadığını desteklemektedir. Artmış ağrı hassasiyeti dorsal spinal gri maddede veziküler Zn seviyesindeki azalma ile bağlantılı olabilir (66).

Patolojik ve kronik ağrı sendromlarında GABAerjik ve glisinerjik sinaptik transmisyon nöropatik ve inflamatuvar ağrıda alta yatan mekanizmadır. Zn glisin reseptörlerinin endojen allosterik modülatörü olarak kabul edilebilir. (16). Kronik ağrıda Zn düzeylerinin optimum seviyede tutulması bu nedenle önem arz etmektedir.

D VİTAMİNİ ve AĞRI

Kronik ağrı hastalarında D vitamini yetersizliği, gözden kaçmış bir nosisepsiyona ve bozulmuş nöromuskuler fonksiyona kaynaklık edebilmektedir (67).

Primer dismenore hastalarında yapılan bir çalışmada, tek doz D vitamini (300.000 IU/1mL) uygulanan hasta grubunda ağrı skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Vitamin D yolağında yer alan en önemli mitokondrial enzimlerden 1 α -hidroksilase ekstrarenal olarak da uterusu bulduğundan bu bölgeden salınan PG aktivitesini azaltmaktadır. Kalsitriol (1,25[OH]₂D) proinflamatuvar sitokin (IL-6, TNF α) düzeyini azaltır ve PG yolağında yer alan birçok anahtar geni etkileyerek PG'lerin biyolojik aktivitesini azaltarak etki gösterir (68).

Standart tedavilere yanıt vermeyen, kas iskelet sistemine ait ağrı şikayetleri bulunan ve ayakta tedavi edilen 150 hasta üzerinde yapılan çalışmada; hastaların tamamında D vitamini değerlerinin düşük bulunduğu belirtilmiştir. Bütün kronik, nonspesifik muskuloskeletal ağrı hastalarında; tanısı konulmamış ve tedavi edilmemiş ciddi D Vitamini yetersizliğinin getireceği sonuçların yüksek riskleri bulunduğu ve hasta değerlendirmesinde standart olarak izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (69).

Yaygın kas iskelet ağrısı bulunan 218 premenopozal kadın hastada yapılan çalışmada; kronik, nonspesifik kas-iskelet ağrısı olan premenopozal kadınlarda D vitamini eksikliğinin sık bir bulgu olduğunu ve D vitamini düzeyinin ağrı ve depresyon düzeyi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (70).

Kronik bel ağrısı bulunan 360 hasta üzerinde yapılan çalışmaya göre 299 hastada D vitamini yetersizliği tanısı konulmuştur. Endemik D vitamini yetersizliği bulunan bölgelerde kronik bel ağrısının en önemli sebeplerinden birisinin, D vitamini yetersizliği olduğu ifade edilmiştir (71).

Tartışma ve Sonuç

Kronik ağrı gelişiminde rol alan mekanizmalar bedensel regülasyon kapasitesinde bozulma ile doğrudan ilişkilidir. Tedavi yaklaşımı da buna göre bütünsel olarak planlanmalı ve hastaya özel olmalıdır. Alta yatan nedenler; bağ dokusunda yüklenme, nörojenik-kronik inflamasyon, bozucu alanlar ve sonucunda normal işleyen bedensel yapının biyokimyasal ve nörofizyolojik işleyişinde ortaya çıkan süregen değişimlerdir. Bağ dokusu, inflamasyon ve WDR nöronları kaynaklı patolojik uyarılar ve diğer nörofizyolojik-nöronal ileti değişimleri Nöralterapi uygulamaları ile regüle edilirken, nörofizyolojik-nörotransmitter ve biyokimyasal düzeyde elde edilmek istenen sonuçlar için Nöralterapi tedavilerine ilave olarak ortomoleküler destekler sağlanmasının kronik ağrı tedavisine anlamlı katkı sunabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Nazlıkul H. Dirençli Vakalara Yaklaşım Bölüm XX. 343-347. Nöralterapi. 2010.
2. Turk, D.C.; Okifuji, A. (2001). Pain Terms and taxonomies. In Loeser, D.; Butler, S. H.; Chapman, J.J.; Turk, D. Bonica's Management of Pain (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins. pp. 18–25
3. Prof Dr Avni Babacan. Ağrı, ağrı yolları ve Ağrılı hastaya yaklaşım. med.gazi.edu.tr
4. Nazlıkul H. Sinir Sistemi Fizyolojisi Bölüm 5.82-84. Nöralterapi. 2010
5. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. Anesth Analg. Oct;97(4):1108-16. 2003.
6. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. Eur. J. Pharmacol. 698(1–3), 6–18 (2013).
7. Chizh BA. Novel approaches to targeting glutamate receptors for the treatment of chronic pain: review article. Amino Acids 23(1–3), 169–176.2002)
8. Rodriguez PL, Jiang S, Fu Y, Avraham S, Avraham HK. The proinflammatory peptide substance P promotes blood-brain barrier breaching by breast cancer cells through changes in microvascular endothelial cell tight junctions. Int. J. Cancer 134(5), 1034–1044. 2014.
9. Dossantos MF, Holanda-Afonso RC, Lima RL, Dasilva AF, Moura-Neto V. The role of the blood-brain barrier in the development and treatment of migraine and other pain disorders. Front. Cell. Neurosci. 8, 302. 2014
10. Hawkins RA. The blood-brain barrier and glutamate. Am. J. Clin. Nutr. 90(3), S867–S874. 2009.
11. Fang J, An X, Chen S, Yu Z, Ma Q, Qu H. Case-control study of GRIA1 and GRIA3 gene variants in migraine. J. Headache Pain 17(1), 2. 2015.
12. Niddam DM, Tsai SY, Lu CL, Ko CW, Hsieh JC. Reduced hippocampal glutamate-glutamine levels in irritable bowel syndrome: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. Am. J. Gastroenterol. 106(8), 1503–1511. 2011.
13. Kim YK, Na KS. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry doi:10.1016/j.pnpbp.2016.03.009 2016.
14. Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Santos BF, Faulhaber MH. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. Cephalgia 24(9), 735–739. 2004.

15. Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res. Ther.* 12(5), 141. 2010.
16. Zeilhofer HU, Wildner H, Yevenes G. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev.* 103-235.2012.
17. Savic Vujovic KR, Vuckovic S, Srebro D et al. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19(13), 2503–2509 (2015).
18. Anderson CT, Radford RJ, Zastrow ML et al. Modulation of extrasynaptic NMDA receptors by synaptic and tonic zinc. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 112(20), E2705–E2714 (2015).
19. Amadasi A, Bertoldi M, Contestabile R et al. Pyridoxal 5'-phosphate enzymes as targets for therapeutic agents. *Curr. Med. Chem.* 14(12),1291–1324 (2007).
20. Keleshian VL, Kellom M, Kim HW et al. Neuropathological responses to chronic NMDA in rats are worsened by dietary n-3 PUFAdeprivation but are not ameliorated by fish oil supplementation. *PLoS ONE* 9(5), e95318 (2014).
21. Wang JY, Wen LL, Huang YN, Chen YT, Ku MC. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 12(27), 3521–3533 (2006).
22. Pfister M, Fischer L. Die Behandlung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms der oberen Extremität mit wiederholter Lokalanästhesie des Ganglion stellatum. *Praxis* 2009;98:247-257.
23. Cassuto D, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:265–282.
24. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* 2006;55:1640–1649. [doi: 10.1136/gut.2006.091322].
25. Day M. Sympathetic Blocks: The Evidence. *Pain Practice*, 8:2.2008, 98-109.
26. Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. Roberts WJ, Foglesong ME, *Pain*, Volume:34:3 September 1988, Pages 289–304
27. Kirlowa I, Teliban A, Gorodestkaya N. Effect of local and intravenous lidocaine on ongoing activity in injured afferent nerve fibers. *Pain*, 2011;152:1562-1571.
28. Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to neurons: Implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res Rev* 2007;56:148-169.
29. Delhumeau A et al. Indications for the use of magnesium in anesthesia and intensive care. *Ann Fran D'anest-Rean.*1995;14:406-16.
30. Mayer ML et al. Voltage dependent block by Mg of NMDA response in spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309:261-263.
31. Mc Carthy RJ et al. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulphate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998; 86:830-836.
32. Mauskop A, Altura Bt, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache.* 1995;35(10):597-600.
33. Mauskop A, Altura Bt, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache.* 2002;42(4):242-248.
34. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.* 1996;16(4):257-263.
35. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 1996; 16(6):436-440.
36. Bigal Me, Bordini CA, tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2002;22(5):345-353
37. Begon S et al. Magnesium Increases Morphine Analgesic Effect in Different Experimental Models of Pain. *Anesthesiol Mar;*96(3):627-32 2002
38. Oliveria GS et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology;* 119:178-190. 2013
39. Levaux Ch. et al. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia;* 58;131–135. 2003.
40. Ramsden CE et al, Dietary linoleic acid-induced alterations in pro- and anti-nociceptive lipid autacoids: Implications for idiopathic pain syndromes? *Molecular Pain.*Volume 12: 1–14. 2016.
41. Hill CL, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose *Ann Rheum Dis* 2016;75:23–29. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207169.
42. Proudman SM et al, Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis* 2015;74:89–95. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204145.
43. Proudman SM et al. Dietary Omega-3 fats for treatment of inflammatory joint disease: efficacy and utility. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:469-79.
44. Serhan CN et al. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:349-61.
45. James MJ et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 200;71 (suppl):343S-8S
46. Goldberg RJ, Katz JA. A meta analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for he inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129:210-23.
47. Fortin PR et al. Validation of a meta analysis: the effect of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1379-90.
48. Kirksey A, Morré DM, Wasynczuk AZ. Neuronal development in vitamin B6 deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:202-18.
49. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.*2004 Mar;62(3):96-104.
50. Harshmann RM, Aldoori W *Canadian Family Physician* Vol 53: july . 1161-1162. 2007)
51. Ellis JM et al. Response of vitamin B-6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* Vol. 79, pp. 7494-7498, December 1982.
52. Stracke H, et al, Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 600-605).
53. Housseinzadeh H, Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory effects of Cyanocobalamin (Vit B12) against acute and chronic pain and Inflammation in mice. *(Arzneimittelforschung* 2012; 62(07): 324-329 DOI: 10.1055/s-0032-1311635.
54. Mauro GL et al. Vitamin B12 in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* May-Jun;4(3):53-8. 2000.
55. C.-Z. Yu et al. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*2014 Jan;18(1):76-85. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00390.
56. Alshuaib WB, Mathew MV. Vitamins C and E modulate neuronal potassium currents. *J Membr Biol.* 2006 Apr;210(3):193-8. Epub 2006 Aug 14.
57. Visser EJ. Is migraine a complex regional pain syndrome of the brain? *Migraine prophylaxis with vitamin C? Pain Pract.*; 11(2):199-200. 2011.
58. Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache* 56(1), 12–35 (2016).
59. Wang JY, Wen LL, Huang YN, Chen YT, Ku MC. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 12(27), 3521–3533 (2006).
60. Chen JY et al. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain.* 25(7):562-9. 2009.
61. Sunitha Malay, Kevin C. Chung. Testing the Validity of Preventing Complex Regional Pain Syndrome With Vitamin C After Distal Radius Fracture. *J Hand Surg Am.* 2014 Nov;39(11):2251-7. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.08.009
62. Chen S et al. Effect of Perioperative Vitamin C Supplementation on Postoperative Pain and the Incidence of Chronic Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2016; 32(2):179-85.
63. Nozaki C et al. Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nat Neurosci.* 2011; 14(8):1017-22.
64. Stefano L et al. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 780-791 (November 2009).
65. Frederickson CJ et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1471S-83S
66. Jo SM et al. Depletion of vesicular zinc in dorsal horn of spinal cord causes increased neuropathic pain in mice. *Biometals.* 2008 Apr;21(2):151-8. Epub 2007 Jun 15.
67. Turner MK, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Vitamin D Inadequacy among patients with Chronic Pain. *Pain Medicine.* Volume 9, (8), 979-984.2008.
68. Lasco A, MD; Catalano A, MD; Benvenga, S MD. Improvement of Primary Dysmenorrhea Caused by a Single Oral Dose of Vitamin D: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Intern Med.* 2012;172(4):366-367.
69. Plotnikoff GA, Quigley JM, Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients With Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1463-1470
70. Yılmaz H, Bodur S, Karaca G. Premenopozal Erişkin Kadınlarda Vitamin D Düzeyi ile Kronik Ağrı ve Depresyon Arasındaki İlişki. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2014;60:121-5.
71. Faraj SA, Mutairi KA, Vitamin D Deficiency and Chronic Low Back Pain in Saudi Arabia. *SPINE* Volume 28, Number 2, 177–179. 2003.