

## Ağrı ve Beslenme

### Pain and Nutrition

<sup>ID</sup> Hanife Banu AYDIN<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Fatma Esra GÜNEŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Ağrı, hemen her bireyin yaşamı boyunca belirli zamanlarda deneyimlediği, yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık dengesini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen gerçek ya da potansiyel bir doku hasarıyla ilişkili duysal ve duygusal bir durumdur. Ağrının tedavisinde ve yönetiminde, günümüzde büyük oranda farmakolojik yöntemler kullanılsa da bütüncül ve disiplinler arası tedavi yaklaşımlarına göre uygun beslenme müdahaleleri ile hastaların genel sağlık sonuçları iyileştirilmekte, sistemik inflamatuvar durumları azaltılmakta ve böylece ağrı tedavisine destek sağlanmaktadır. Besinlerin içerdikleri antioksidanlar, vazokonstriktör veya vazodilatör maddeler, beslenme durumunun metabolizmadaki inflamatuvar ve oksidatif etkileri, bazı besin öğelerinin, ağrının iletim ve algılanma yollarındaki nörofizyolojik rolleri, ağrı ile beslenme ilişkisini önemli kılmaktadır. Dengesiz beslenmeyle oluşan adipozite artışı, doymuş yağ ve basit karbonhidrat oranı yüksek olan diyetler, beslenmenin vitamin, mineral ve antioksidan içeriğinin yetersiz olması sistemik inflamatuvar süreçleri tetikleyerek, santral ve periferik sinirlerde ağrı duyarlılığını artırır, ağrının patolojik bir hâl almasına zemin hazırlar. Ağrılı bireylerin beslenme durumlarının düzeltilmesiyle, ağrıyı teşvik eden besin öğe/gruplarının diyetten elemine edilmesi/azaltılmasıyla ve bazı besinsel faktörlerin/takviyelerin kontrollü bir şekilde beslenmeye dâhil edilmesiyle ağrılı durumlarda iyileşme sağlanabilir, bireylerin yaşam kaliteleri ve işlevsellikleri geliştirilebilir. Beslenme durumunun, diyet modifikasyonlarının, besin öğeleri ve diğer besinsel faktörlerin ağrıyla ilişkilendirildiği çalışmalar, güncel araştırma konuları arasında önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmada da beslenme ve diyeti, ağrıyla ilişkilendiren araştırmaların bir derlemesi sunulmaya çalışılmıştır.

**ABSTRACT** Pain is a sensory and emotional condition associated with a real or potential tissue damage that negatively affects the balance of independence and quality of life in life activities that almost every individual experiences at certain times during her life. Although pharmacological methods are widely used in the treatment and management of pain, according to holistic and interdisciplinary treatment approaches; appropriate nutritional interventions improve the overall health outcomes of patients, reduce their systemic inflammatory state and thus support pain management. Foods contain antioxidants, vasoconstrictors or vasodilators; inflammatory and oxidative effects of nutritional status on metabolism; the neurophysiological roles of some nutrients in the transmission and perception of pain make the relationship between pain and nutrition important. Increased adiposity caused by unbalanced nutrition, diets with high saturated fat and simple carbohydrate rates, insufficient vitamin, mineral and antioxidant content of the diet trigger systemic inflammatory processes, increasing pain sensitivity in central and peripheral nerves, and paving the way for pain to become pathological. By improving the nutritional status of painful individuals, eliminating pain-promoting nutritional groups from the diet, and including some nutritional supplements in a controlled manner, improvement in painful conditions can be achieved, and individuals' quality of life and functionality can be improved. Nutritional status, dietary modifications, food items and other nutritional factors that are associated with pain study occupies an important place among the topics of current research. In this study, a review of the studies that relate nutrition and diet to pain is presented.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı; inflamasyon; beslenme; diyet; besin

**Keywords:** Pain; inflammation; nutrition; diet; food

Uluslararası Ağrı İnceleme Derneğine göre ağrı; fiili ya da potansiyel bir doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan, duysal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Dünyada ve ülkemizde ağrı, erişkin toplumun yarısından fazlasında görülmekte, klinik ve epidemiyolojik açıdan ciddi bir sorun olarak değerlendirilmektedir.<sup>2</sup> Ağrı, organizmayı dokularda hasar

oluşturan veya oluşturma potansiyeli olan zararlı etkenlere karşı koruyucu fizyolojik bir yanıt olmakla birlikte doku hasarından bağımsız; zihinsel, davranışsal ve ruhsal komorbiditeleri içeren standart farmakolojik tedavilere dirençli patolojik bir sorun da olabilir.<sup>3</sup>

Nörofizyolojik ve biyokimyasal birçok faktör, ağrı oluşum ve iletim mekanizmasında koordine ol-

**Correspondence:** Hanife Banu AYDIN

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** hanifebanuaydin@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

**Received:** 27 Dec 2019

**Received in revised form:** 23 Mar 2020

**Accepted:** 24 Mar 2020

**Available online:** 17 Dec 2020

2536-4391 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

maktadır. Ağrı oluşumu, uyarının oluşturduğu doku hasarı ve dokuda tepki olarak ortaya çıkan inflamasyonla başlar. Hasarlı bölgede, araşidonik asitten sentezlenen lökötrienler, prostaglandinler ve mast hücrelerinden salınan interlökin (IL)ler, TNF- $\alpha$  (tümör nekrozis faktör-alfa), histamin, bradikinin ve sinir terminallerinden salınan P maddesi gibi inflamatuvar mediyatörler artar. Ağrı, nosiseptörler (ağrıyı algılayan serbest sinir uçları) tarafından algılanarak, A-delta (miyelinli) ve C (miyelinsiz) sinir lifleri ile medulla spinalise, afferent sinirlerle de dorsal boyunuz üzerinden beyine aktarılır. Ağrının tüm bu oluşum, iletim ve algılanma süreci nosisepsiyon olarak ifade edilir.<sup>4</sup> İnflamasyonun, akut bir doku hasarından bağımsız olarak dengesiz beslenme, obezite gibi metabolik faktörlerle indüklenmesi, sürekli ağrı mediyatörlerinin salınımına ve artışına yol açarak, periferik ve santral sinirlerde hipersensitizasyona (aşırı uyarılabilirlik), allodiniye (ağrısız uyarının ağrılı algılanması), hiperaljeziye (ağrı duyarlılığının artması) ve ağrı eşliğinin düşmesine neden olur.<sup>5</sup>

Ağrı ile beslenme arasında çok yönlü bir ilişki vardır. Besinlerin antioksidan içeriği, içerdikleri vazokonstriktör veya vazodilatör maddeler, beslenmenin inflamatuvar, oksidatif ve biyokimyasal yollardaki etkileri, bazı besinsel öğelerin ağrı yollarındaki nörofizyolojik rolleri, bilim insanlarını, beslenmeyle ağrı ilişkisini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmada, beslenme ve diyeti, ağrıyla ilişkilendiren çalışmaların bir derlemesi sunulmaya çalışılmıştır.

## VÜCUT AĞIRLIĞININ KONTROLÜ VE AĞRI İLİŞKİSİ

Ağrı, obezite ve obezitenin tetiklediği spesifik olmayan sistemik inflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir.<sup>6</sup> Bir milyondan fazla Amerikalı katılımcı üzerinde yapılan bir anket çalışmasında, beden kitle indeksi (BKİ) ile günlük ağrı şikâyeti ve şiddeti arasında katlanarak artan bir pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>7</sup> Morbid obez hastalarda, ağrı duyarlılığını araştıran bir çalışmaya göre obez bireylerde daha düşük ağrı eşiği ve daha yüksek ağrı skorları kaydedilmiştir.<sup>8</sup>

Obezite, osteoartrit (OS) gibi kas-iskelet sistemi bozuklukları için bir risk faktördür. Obezitenin, kas-iskelet sistemi ağrısındaki altta yatan mekanizması-

nın, kas-iskelet sistemi üzerindeki aşırı vücut ağırlığının mekanik yükü ve bunun sonucunda ortaya çıkan dejenerasyon ve sistemik inflamasyon ile ilişkili nosisepsiyonu tetiklenmesidir.<sup>9</sup> Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada, diz ağrısının obezite ile arttığı; yaşlı erişkinlerde sağlığını ve ortalama yaşam süresinin önemli bir göstergesi olan yürüme hızı ve mobilitenin azaldığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> Buna karşın adölesanlarda, alt ekstremitede eklem ağrısıyla obezite ilişkisini araştıran diğer çalışmada ise ilişki saptanmamıştır.<sup>11</sup> Obez bireylerde bel ve sırt ağrısını araştıran bir çalışmada, obezitenin, sırt ağrısının sıklığında veya şiddetinde doğrudan bir etkisinin olmadığı, ancak fizik tedavi süresinin uzamasına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ayrıca kas-iskelet sistemi mekanik hasarından kaynaklanmayan, nöropatik ağrının da obezite ile ilişkili sistemik inflamasyonla şiddetlendiği; metabolik inflamasyonun, ağrı iletim sisteminde periferik ve merkezi hassasiyete yol açıp, hiperaljezi ve allodiniye, kronik ağrıya neden olduğu belirtilmiştir.<sup>13</sup> Ağrı ile obezite ilişkisini ortaya koyan bir sistemik derlemeye göre obezite ve kronik ağrı, kesişen iki salgın şeklinde kombine prevalansa sahiptir ve bireyin fonksiyonel durumunu, yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir; bununla birlikte ağırlık kontrolü tedavisiyle kronik ağrı da iyileşme sağlanmaktadır.<sup>14</sup> Kronik ağrı yaşayan erişkinlerde yeme davranışını değerlendiren bir anket araştırması, ağrılı dönemlerde obez bireylerin acı çekerken daha iyi hissetmek için normal bireylere göre 3 kat daha fazla besin tükettikleri ve sağlıklı beslenme önerileriyle uyumlanmayan yiyeceklere yöneldiklerini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, kronik ağrısı olan bireylere ağırlık yönetimi ve doğru beslenme konusunda danışmanlık verilmesinin önemi vurgulanmıştır.<sup>15</sup>

Obezite, aynı zamanda mekanizması kesin olamamakla birlikte adipokinler aracılığıyla sistemik inflamatuvar süreci tetiklemesi açısından migren ağrısını oluşturan nörovasküler inflamasyonda ağrı aracı olarak gösterilmiştir.<sup>16</sup> Bir çalışmada, obez kadınlarda migren atak sıklığı ve ağrı yoğunluğu, aynı zamanda migrenle ilişkili fotofobi, fonofobi, aura, bulantı semptomları, obezite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>17</sup> Başka bir çalışmada ise obez migrenli hastalarda, baryatrik cerrahi sonrası 6. ayda ağırlık kaybıyla birlikte migren atak sayısı, ağrı şiddeti ve kısıtlılıkta anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>18</sup>

Obezite ile ilişkilendirilen bir diğer ağırlı problem fibromiyaljidir. Epidemiyolojik verilerde, fibromiyalji hastalarında obezite prevalansının yüksek olduğu görülmektedir.<sup>19</sup> Literatürde, bu 2 fenomen arasında sıklıkla birbirini besleyen bir ilişkinin mevcut görülmektedir. Fibromiyalji; kronik ağrı, yorgunluk ve uykululukla karakterize bir hastalıktır. Bir çalışmaya göre fibromiyalji hastalarında, obez hastaların, obez olmayanlara göre daha fazla gündüz uykuluğu; fibromiyalji tanısı sonrası uykuya eğilimli hastalarda da obeziteye yatkınlık saptanmıştır.<sup>20</sup> BKİ'nin fibromiyalji üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışma, obez olan fibromiyalji hastalarının, normal hastalara göre daha fazla engellilik, komorbidite ve aktivite intoleransı yaşadığını; depresif belirtilerin arttığını ortaya koymuştur.<sup>21</sup>

## BESİN ÖĞESİ DÜZEYİNDE BESLENME VE AĞRI İLİŞKİSİ

Bazı vitamin ve mineraller, besinsel biyoaktif bileşikler, nörofizyolojik yollardaki görevleri ve antiinflamatuvar etkinliklerinden dolayı ağrı ile ilişkilendirilmiştir.

### D VİTAMİNİ

Düşük D vitamini, gözlemsel çalışmalarda artan kronik ağrı, günlük aktivitelerde kısıtlanma ve daha yüksek ilaç dozlarıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>22,23</sup> Ağrı yönetiminde D vitamini için olası mekanizmalar; 25-hidroksivitamin D'nin, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltıp, T hücre yanıtını baskılayıp, vücutta antiinflamatuvar etkilere sahip olması ve kalsiyum emilimini artırarak nöromusküler koordinasyonda yer almasıdır.<sup>24</sup> İn vitro çalışmalar, D vitamininin IL-1β ile indüklenen mikrozomal prostaglandin E2 (PGE2) sentezini inhibe ettiğini ve böylece inflamasyonu baskıladığını göstermiştir.<sup>25</sup> Kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda, 12 hafta boyunca 4000 IU D vitamini ilavesinin, ağrı ve serolojik parametreler üzerine etkisini değerlendiren çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, D vitamini ile tedavi edilen grupta TNF-α düzeyleri %54,3; plasebo grubunda %16,1 oranında azalmıştır. PGE2, %39,2 azalırken, plasebo grubunda %16 artmıştır ve D vitamini desteği alan grupta ağrı skorları anlamlı olarak azalmıştır.<sup>26</sup> D vitamini takviyesinin, ağrı skoruna etkisini inceleyen randomize

kontrollü çalışmaları içeren bir metaanalizde, kronik ağrı çekenlerde, plaseboya kıyasla D vitamini desteği ile ağrı skorunda anlamlı olarak daha büyük bir düşüş gözlemlenmiş ve D vitamini takviyesinin, kronik ağrı tedavisinde bir rolü olabileceği gösterilmiştir.<sup>27</sup> Son girişimsel çalışmalarda da başlangıçta vitamin D düzeyinin yetersiz olduğu hastalarda, D vitamini takviyesinin kanser ağrısı ve kas ağrısı üzerinde de ümit verici etkileri gösterilmiştir.<sup>25</sup>

### YAĞ ASİTLERİ

Diyetin yağ asidi içeriği, vücuttaki inflamatuvar veya antiinflamatuvar rollerinden dolayı ağrıyla ilişkili bulunmuştur. Omega 6 yağ asitleri, arasıdonik asitten siklooksijenaz (COX) sistemiyle lökotrienlerin, tromboksanların ve prostaglandinlerin sentezine; dolayısıyla ağrı yolağında periferik sensitizasyonu destekleyen bir etkiye neden olmaktadır.<sup>27</sup> Omega 3 yağ asitleri, esansiyel yağ asitleri olan dokosaheksaenoik asit ile eikosapentaenoik asidi içerir ve antiinflamatuvar yolları teşvik ederler. Omega 3 yağ asitleri; sinir sisteminde aksonal rehberlik, dendritik oluşum, sinaps bütünlüğü ve nöronlarda hücre membranı yapısının korunması gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir.<sup>27</sup>

Metotreksat tedavisi alan romatoid artritli hastalarda omega 3 ve omega 6 yağ asidi tüketim sıklıklarının araştırılan, 3 ay süren bir çalışmaya göre diyetel omega 3 alımıyla ilaca dirençli ve şiddetli ağrı ters korelasyon göstermiştir. Diyetin omega 3:omega 6 oranı da yine şiddetli ve dirençli artrit ağrısıyla anlamlı olarak ilişkilidir.<sup>28</sup> Çoklu doymamış yağ asit [polyunsaturated fatty acid (PUFA)]leri takviyelerinin, kronik ağrıda önleyici veya iyileştirici bir araç olarak yararlı olup olmadığını değerlendiren bir sistematik derlemede, omega 3 PUFA'ların kronik ağrıda (özellikle dismenorede) hafif düzeyde iyileştirici olduğu, ancak koruyucu olduğuna dair verilerin kısıtlı olduğu belirtilmiştir.<sup>29</sup> Tekli doymamış omega 9 yağ asitlerinin de nöro travma modellerinde terapötik etkiler gösterdiği ve periferik sinir hasarını takiben zararlı hiperrefleksi ve ağrıya bağlı anksiyeteyi azalttığı bildirilmiştir.<sup>27</sup>

### MAGNEZYUM

Magnezyum, fizyolojik olarak nöronal impuls iletiminde yer alan NMDA (N-metil D-aspartat) reseptö-

ründeki iyon kanalını bloke ederek, hücre dışı kalsiyumun hücreye girmesini önler ve böylece ikincil nöronal değişiklikler sağlar. Bu mekanizma, merkezi sensitizasyonu önleyerek ağrı nöronlarının aktivitesini azaltabilmektedir.<sup>30</sup> Magnezyum, bu açıdan NMDA reseptör antagonisti olarak da ifade edilir.

Magnezyum eksikliği fibromiyalji, migren gibi kronik ağrılarla da ilişkilendirilmiştir.<sup>22</sup> Migrende magnezyumun; noninflamatuvar blokaj, kalsiyum kanal blokajı, NMDA reseptör blokajı, nitrik oksit sentezi ve salınım aktivitesi, vasküler ve nöral düzenleme sağlayarak olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Kronik bel ağrısı olan hastalarda, magnezyum replasmanının rolünü değerlendiren bir çalışmada, plaseboya kıyasla 6 hafta boyunca magnezyum desteği (ilk 2 hafta infüzyon, son 4 hafta oral) alan hastalar, 6 aylık takip süresinde ağrı yoğunluğunun azaldığını ve lomber omurga mobilitesinde düzelme olduğunu belirtmiştir.<sup>31</sup>

#### ZERDEÇAL-KURKUMİN

Zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin bir bileşeni olan ve tipik olarak günde 1.000 mg alındığında biyolojik aktivite gösteren kurkumin molekülünün, antiinflamatuvar özelliğinden dolayı analjezi sağlayabileceği veya antinöroseptif etki gösterebileceği belirtilmiştir.<sup>23</sup> Kurkumin; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, PGE2 gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini azaltır, bu etkileriyle COX-2 ve IL-1 $\beta$  ile indüklenen kemik matrisinde peptidoglikan bozulmasını ve kondrosit apoptozunu inhibe eder; reaktif oksijen ve azot türlerinin aşırı üretimini baskılar.<sup>32,33</sup> OA'lı fare modelinde 50 mg/kg/gün yağda çözünmüş kurkuminin oral yoldan verilmesinin, OA hastalığının ilerlemesini önemli ölçüde azalttığı, ancak OA ağrısının rahatlaması üzerinde önemli bir etki göstermediği belirtilmiştir. Oral kurkuminin aksine, kurkumin nanopartiküllerinin OA'lı eklem topikal uygulaması, aşırı duyarlılığı ve OA ile ilişkili ağrıyı hafifletmiştir.<sup>33</sup> Kurkuminin, diyabetik nöropatideki etkilerini araştıran bir sıçan modelinde, 28 gün boyunca 60 mg/kg/gün oral kurkumin uygulanması ile sıçanlarda, diyabete bağlı allodini ve hiperaljezi önemli ölçüde zayıflamış ve hem TNF- $\alpha$  hem de TNF- $\alpha$  reseptörü-1'in ekspresyonu azalmıştır. Kurkuminin, diyabetik nöropatideki bu etkisi oksidatif ve nitrosatif stresi azaltması ve in-

flamasyonu baskılamasıyla açıklanmıştır.<sup>34</sup> Patolojik ağrı yönetiminde kurkuminin rolünü araştıran güncel bir sistematik derlemede, diyetel kurkumin takviyesi için kanıtların sınırlı olduğu ve kurkuminin suda çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının artırılması için potansiyel yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.<sup>35</sup>

#### ZENCEFİL

Kronik inflamatuvar durumların tedavisinde ve ağrıdaki etkileri yaygın olarak araştırılan bir diğer bitki zencefil (*Zingiber officinale*) idi. Zencefil bileşenlerinden gingeroller ve shogaoller, hem COX hem de lipoksijenaz yollarından araşidonik asit metabolizmasını engelleyerek, antiinflamatuvar etki göstermektedir.<sup>36</sup> Zencefilin, COX'ları inhibisyonuyla nöroseptif sinyallerin işlenmesinde rol oynayan vanilloid reseptörü-1 ile etkileşime girdiği bulunmuştur.<sup>37</sup>

Postoperatif ağrı modelinde zencefil tozu ve ibuprofenin analjezik, antiinflamatuvar etkilerini karşılaştırılan bir plasebo vaka kontrol çalışmasında, zencefilin postoperatif sekelleri, özellikle de ağrıyı kontrol etmede ibuprofen kadar etkili olduğu ancak analjezik etkisinin, ibuprofene göre gecikmiş olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>38</sup> Egzersiz sonrası geç başlangıçlı kas ağrısı üzerine zencefil takviyesinin etkilerini araştıran bir çalışmada, egzersiz akabinde veya 1 saat sonra 2 g zencefil tozu alımının ekzantrik egzersizin neden olduğu inflamasyon ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>

Oral zencefilin, dismenore için etkinliğini değerlendiren bir sistematik derlemede, zencefilin, dismenoreye yönelik faydalı etkiler sunduğu ve ağrı şiddetini azaltmada plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>39</sup> Primer dismenorede zencefil takviyesinin (günde 3 kez 500 mg kapsül zencefil kökü tozu) etkilerini değerlendiren bir çalışmaya göre zencefilin, plaseboya karşı analjezik etkisini göstermesi için zencefil takviyesine menstrüasyondan önce başlanıp, menstrüel dönemde sürdürülmesi, en az 5 günlük bir zencefil alımının gerektiği belirtilmiştir.<sup>40</sup>

#### C VİTAMİNİ

Güçlü bir antioksidan olan C vitamini, kas-iskelet sisteminde osteojenik, kondrojenik özellikler göstermektedir ve eksikliği bel, boyun, ekstremitte ağrıları ve spinal ağrıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>41</sup> Osteoblastlarda



C vitamini, epigenetik yolla kemik matrisi genlerinin ekspresyonunu etkileyerek, trabeküler kemik oluşumu üzerinde olumlu bir etki gösterir.<sup>42</sup> Ayrıca C vitamini, katekolamin nörotransmitterlerinin sentezi için kofaktördür (C vitamini, dopamini norepinefrine dönüştüren dopamin beta-hidroksilaz enzimi için bir kofaktördür). Bu nedenle travma, hastalık gibi nedenlerle C vitamini metabolizması hızlanmış hastalara C vitamini verilmesiyle analjezi sağlayacak olan nörotransmitterlerin endojen sentezi artırılarak, ağrı üzerine olumlu etki sağlanabileceği belirtilmiştir.<sup>41</sup> Nöropatik ağrıda, intraperitoneal askorbik asit (C vitamini) enjeksiyonun antinosiseptif etkilerini inceleyen bir hayvan çalışmasında, askorbik asidin NMDA reseptörleri ile etkileşime girerek doza bağımlı antinosisepsiyon sağladığı bildirilmiştir.<sup>43</sup>

## B<sub>12</sub> VİTAMİNİ

B<sub>12</sub> vitamini, beyin ve sinir sisteminin normal işleyişi için gereklidir, eksikliğinde nörolojik fonksiyon bozukluğu ve kronik ağrı semptomları görülür. Birçok hayvan deneyinde, B<sub>12</sub> vitamin analoglarının (metilkobalamin, siyanokobalamin, hidroksikobalamin), parenteral verilmesiyle akut/kronik nöropatik ağrının ve dokusal alodininin hafiflediği; ağrı durumları için yardımcı veya bütüncül bir tedavi olabileceği belirtilmiştir.<sup>44-46</sup> B<sub>12</sub> vitamininin aktif formu olan metilkobalaminin: 1) Miyelinli sinirlerde morfolojik ve histolojik iyileşme sağlayıp, impuls iletim hızını düzenleyerek; 2) Periferik hiperaljezi ve alodinide nöromusküler fonksiyonları geri kazandırarak; 3) Ağrı sinyallerini taşıyan periferik primer duyuşal nöronların ektopik spontan ateşlenmesini engelleyerek analjezik etki gösterdiği belirtilmiştir.<sup>44</sup>

## KAFEİN

Tüketimi en yaygın psikoaktif madde olan kafeinin, nosisepsiyondaki etkileri adenosin reseptörleri üzerinde olmaktadır. Kafein, adenosin reseptörlerini antagonize ederek, serebral vazokonstriksiyona yol açar, adenosinin nöral sinyalizasyondaki rolünü baskılar; böylece serebral perfüzyonu azaltır, nörosimülatif etki gösterir.<sup>47</sup> Kafein, ayrıca mide asidini artırıp, alt özofagus sfinkterinde gevşeme sağlayarak analjezik ilaçların (asetaminofen, asetilsalisilik asit, ibuprofen) emilimini artırır ve ağrı tedavisinde bu ilaçlarla adjuvan olarak kullanılır.<sup>48</sup>

Alışılmış diyetsetel kafein alımıyla ağrı duyarlılığını değerlendiren bir çalışmada, kafein tüketimi yüksek olanlarda ağrılı uyaranlara karşı ağrı eşiği daha yüksek ve ağrı hassasiyeti daha az olarak saptanmıştır.<sup>49</sup> Buna karşın kafeinin ağrı üzerindeki etkilerine yönelik çelişkili bulgular vardır. Uzun süreli aşırı kafein tüketimi; periferik ve santral sinir sistemindeki kortikal uyarılabilirliği artırarak, baş ağrısı/migren ataklarını teşvik etmekle sorumlu tutulmuştur.<sup>50</sup> Kafeinin migren üzerindeki etkisi şu şekilde açıklanmaktadır: Alışılmış kafein alımı, adenosin reseptörlerinin yukarı regülasyonuna ve migren tipi baş ağrılarını artıran güçlü bir vazodilatör olan adenosinin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olarak migreni tetikler.<sup>51</sup>

Migrenli hastalarda, kafein alımının kesilmesine yönelik yapılan bir gözlemsel çalışmaya göre kafeinin yoksunluk sendromu oluşturmayacak şekilde kademeli olarak (2 hafta) kesilmesiyle migrenin akut tedavisinin olumlu etkilendiği belirtilmiştir.<sup>51</sup>

## ÖZGÜN DİYETLER VE AĞRI

Beslenme, ağrı yönetiminde bütüncül tedavinin bir parçasıdır. Farklı tipte ağrılar üzerine glutensiz, ketojenik, vejeteryan diyet, Akdeniz diyeti, FODMAP (fermente edilebilir oligosakkaridler, disakkaridler, monosakkaridler ve polyoeller) diyeti gibi özgün diyetlerin etkilerine yönelik çalışmalar mevcuttur.

Ağrı yönetimi üzerine etkileri araştırılan diyet stratejilerinden biri aralıklı açlık ve kalorik kısıtlamadır. Bu beslenme şeklinin beyinde kronik ağrıyla uyumlu bir nöroplastisite (sinir sisteminin çevresel değişimler karşısında nörokimyasal ve nörofiziksel uyumu) oluşturmada etkili olabileceği vurgulanmıştır. Aralıklı açlık az miktarda metabolik bir stres oluştursa da hücresele oksidatif stresi azalttığı, proinflatuar bir süreci desteklediği ve nörobiyolojik olarak sinaptik plastisiteyi artırıp nöral kök hücrelerde nörotrofik büyümeyi teşvik ettiği belirtilmiştir.<sup>52</sup> Yine de aralıklı açlık ve agresif kalori kısıtlamasına yönelik uygulama süresi ve tekniği konusunda bilgiler çok azdır ve daha fazla çalışma gerekmektedir.

Bazı çalışmalar; 1) Ağrıda nöronal uyarılabilirliğin artması, 2) Antikonvülsanların ağrı tedavisinde

adjuvan olarak kullanılması, 3) Açlığın ve ketojenik diyetin taklit ettiği açlık metabolizmasının adenosin sinyallerini uyararak nöromodülasyon sağlaması gibi mekanizmalar üzerinden ketojenik diyeti, ağrı ile ilişkilendirmiştir.<sup>53</sup> Ancak ketojenik diyetin yüksek yağlı olması, obeziteyi indükleyebilir ve yağ asidi içeriği inflamasyonu tetikleyebilir. Bir hayvan çalışmasında, yüksek yağlı diyet (%45 yağ, %20 protein) ile beslenen farelerde obezite geliştiği ve mikroglialarda inflamatuvar bir sürecin başladığı, farelerde nöroseptif tepkilerin arttığı bulunmuştur.<sup>54</sup> Bununla birlikte bireysel gereksinimlere göre düzenlenmiş, yağ asidi kompozisyonu ayarlanmış klasik ketojenik diyetlerin etkilerine yönelik insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Baş ağrısında diyet modifikasyonlarını değerlendiren kapsamlı bir derlemede, kafein ve monosodyum glutamat alımlarının yüksek olduğu diyetle ağrının arttığı, düşük yağlı ve omega 3 yağ asitlerince zengin bir diyetle baş ağrısı/migren tipi ağrı ataklarının ve yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir. Aynı derlemeye göre gluten ve histamin eliminasyon diyetlerinin, baş ağrısında etkili olduğuna dair güçlü veriler yoktur, ancak IgG pozitifliğine neden olan gıdaların elimine edildiği diyetlerin ağrı kontrolü sağlayabileceği belirtilmiştir.<sup>55,56</sup> Migren ataklarının önlenmesinde, düşük glisemik indeksli diyetin etkinliğini değerlendiren bir olgu kontrol çalışmasında, düşük glisemik indeksli diyetin 1 ayın sonunda atak sıklığını, 3 ayın sonunda da ağrı şiddetini azaltarak etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir.<sup>57</sup>

Gluten duyarlılığı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre bu hastalarda periferik nöropatiye bağlı ağrı şikâyetinin yüksek olduğu ve sıkı glutensiz diyetle ağrı semptomlarının belirgin şekilde azaldığı belirtilmiştir.<sup>58</sup> Endometrioziste glutensiz diyetin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, 12 aylık bir glutensiz diyetten sonra katılımcılardan %75'inde ağrılı semptomlarda anlamlı bir azalma saptanmıştır.<sup>59</sup>

Akdeniz diyetiyle, OA'lı hastalarda yapılan geniş çaplı kesitsel bir çalışmaya göre Akdeniz diyetine uyumun daha iyi yaşam kalitesi, azalmış ağrı ve düşük sakatlık riski ile ilişkili olduğu bulunmuş-

tur.<sup>60</sup> Bir başka çalışmada, kronik kas-iskelet sistemi ağrısı çekenlerde meyve, sebze ve kepekli tahıllar açısından zengin bir diyet müdahalesinin, azalmış ağrı ve artmış yaşam kalitesiyle sonuçlandığı belirtilmiştir.<sup>61</sup>

Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısında diyet müdahalelerini değerlendiren bir sistematik derlemede; probiyotik takviyelerinin 3 ay içinde ağrıyı azaltmada etkili olduğunu, fiber desteklerin, fruktoz ve FODMAP kısıtlı diyetin ise ağrı üzerinde başarılı kanıtlar sunmadığını belirtmiştir.<sup>62</sup>

Fibromiyaljide diyet müdahalelerine yönelik bir sistematik derlemeye göre fibromiyalji hastalarında, ağrı ve fonksiyonel kapasite hipokalorik diyetler, çığ vejeteryan diyetler, düşük FODMAP diyetiyle iyileşme göstermiştir; yaşam kalitesi ve uyku kalitesi artmış; anksiyete, depresyon ve inflamatuvar belirteçler azalmıştır.<sup>63</sup>

Ağrıda diyet danışmanlığına ilişkin bir pilot çalışmada ise kronik ağrısı olan bireylere, kişiselleştirilmiş beslenme danışmanlığı sunulmasıyla katılımcıların ağrı skorlarında azalma, ağrıyla baş etme yeterliliğinde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır.<sup>64</sup>

## SONUÇ

Ağrılı bireylerde beslenme durumu saptanarak; doğru beslenme alışkanlıkları, düzenli yeme davranışları ve beslenme bilinç düzeyi kazanmaları, ağrı oluşumunda altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılması ile yaşam kalitesinin yükselmesine bağlı olarak prognozun iyileşmesi mümkün olmaktadır. Bu açıdan, diyet müdahalelerinin ağrılı bireylerde etkisine karar vermek ve medikal tedavinin bir parçası hâline getirebilmek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Etkinliği kanıtlanmış beslenme girişimleri, ağrı tedavisinde stratejik bir yaklaşım olabilir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

**Çıkar Çatışması**

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

**Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Hanife Banu Aydın, Fatma Esra Güneş; **Tasarım:** Hanife Banu Aydın; **Denetleme/Danışmanlık:** Fatma Esra Güneş; **Kaynak Taraması:** Hanife Banu Aydın; **Makalenin Yazımı:** Hanife Banu Aydın; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Esra Güneş.

**KAYNAKLAR**

- International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Son Güncelleme: 14 Aralık 2017. (Erişim tarihi: 06.12.2019). [Link]
- Kuru T, Yeldan I, Zengin A, Kostanoğlu A, Tekeoğlu A, Akbaba YA, et al. [The prevalence of pain and different pain treatments in adults]. *Agri*. 2011;23(1):22-7. Turkish. [Crossref] [PubMed]
- Yağız On A. [Etiopathogenesis Of chronic pain]. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2017;10(3):234-41. [Link]
- Uyar M, Köken İ. [Neurophysiology of chronic pain]. *TOTBİD Dergisi*. 2017;16:70-6. [Link]
- Rezvani A. [Inflammatory pain]. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2017;10(3):269-74. [Link]
- Eslami V, Katz MJ, White RS, Sundermann E, Jiang JM, Ezzati A, et al. Pain intensity and pain interference in older adults: role of gender, obesity and high-sensitivity c-reactive protein. *Gerontology*. 2017;63(1):3-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1491-5. [Crossref] [PubMed]
- Torensma B, Oudejans L, van Velzen M, Swank D, Niesters M, Dahan A. Pain sensitivity and pain scoring in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):788-95. [Crossref] [PubMed]
- Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):568-75. [Crossref] [PubMed]
- Bindawas SM. Relationship between frequent knee pain, obesity, and gait speed in older adults: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Interv Aging*. 2016;11:237-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bout-Tabaku S, Klieger SB, Wrotniak BH, Sherry DD, Zemel BS, Stettler N. Adolescent obesity, joint pain, and hypermobility. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ibrahimi-Kaçuri D, Murtezani A, Rrecaj S, Martinaj M, Haxhiu B. Low back pain and obesity. *Med Arch*. 2015;69(2):114-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, et al. Relationship between neuropathic pain and obesity. *Pain Res Manag*. 2016;2016:2487924. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Narouze S, Souzdalnitski D. Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(2):91-111. [Crossref] [PubMed]
- Bigand T, Wilson M. Overeating during painful episodes among adults with chronic pain: a preliminary study. *Appetite*. 2019;137:99-103. [Crossref] [PubMed]
- Özturan A, Şanlıer N, Coşkun O. [The relationship between migraine and nutrition]. *Turk J Neurol*. 2016;22:44-50. [Crossref]
- Galioto R, O'Leary KC, Gunstad J, Thomas JG, Lipton RB, Pavlovic JM, et al. The role of migraine headache severity, associated features and interactions with overweight/obesity in inhibitory control. *Int J Neurosci*. 2018;128(1):63-70. [Crossref] [PubMed]
- Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*. 2011;76(13):1135-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ursini F, Naty S, Grembale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1403-8. [Crossref] [PubMed]
- de Araújo TA, Mota MC, Crispim CA. Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):281-7. [Crossref] [PubMed]
- Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and obesity: the association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(6):289-95. [Crossref] [PubMed]
- Tick H. Nutrition and pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):309-20. [Crossref] [PubMed]
- Bonakdar RA. Integrative pain management. *Med Clin North Am*. 2017;101(5):987-1004. [Crossref] [PubMed]
- Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2170. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(1):40-50. [Crossref] [PubMed]
- Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, Bennun M, Amital H. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. *Lupus*. 2015;24(4-5):483-9. [Crossref] [PubMed]
- Galán-Arriero I, Serrano-Muoz D, Gómez-Soriano J, Goicoechea C, Taylor J, Velasco A, et al. The role of Omega-3 and Omega-9 fatty acids for the treatment of neuropathic pain after neurotrauma. *Biochim Biophys Acta Bioembr*. 2017;1859(9 Pt B):1629-35. [Crossref] [PubMed]
- Lourdudoss C, Di Giuseppe D, Wolk A, Westerland H, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and pain in spite of inflammatory control among methotrexate-treated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):205-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Prego-Dominguez J, Hadrya F, Takkouche B. Polyunsaturated fatty acids and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(8):521-35. [PubMed]
- Morel V, Joly D, Villatte C, Pereira B, Pickering G. Preventive effect of oral magnesium in postmastectomy pain: protocol for a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2018;8(9):e017986. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yousef AA, Al-deeb AE. A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnesium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component. *Anaesthesia*. 2013;68(3):260-6. [Crossref] [PubMed]

32. Henrotin Y, Clutterbuck AL, Allaway D, Lodwig EM, Harris P, Mathy-Hartert M, et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(2):141-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He Z, Wang A, Navati M, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Li Y, Zhang Y, Liu DB, Liu HY, Hou WG, Dong YS. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- $\alpha$  in a rat model. *Int J Med Sci*. 2013;10(4):377-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Sun J, Chen F, Braun C, Zhou YQ, Rittner H, Tian YK, et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. *Phytomedicine*. 2018;48:129-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):409-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Hoseinzadeh K, Daryanoosh F, Baghdasar PJ, Alizadeh H. Acute effects of ginger extract on biochemical and functional symptoms of delayed onset muscle soreness. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:261. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Rayati F, Hajmanouchehri F, Najafi E. Comparison of anti-inflammatory and analgesic effects of Ginger powder and Ibuprofen in postsurgical pain model: a randomized, double-blind, case-control clinical trial. *Dent Res J (Isfahan)*. 2017;14(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Chen CX, Barrett B, Kwekkeboom KL. Efficacy of Oral Ginger (*Zingiber officinale*) for Dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:6295737. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Rahnama P, Montazeri A, Huseini HF, Kianbakht S, Naseri M. Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J Transl Med*. 2017;15(1):77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The roles and mechanisms of actions of vitamin C in bone: new developments. *J Bone Miner Res*. 2015;30(11):1945-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Saffarpour S, Nasirinezhad F. Functional interaction between N-methyl-D-aspartate receptor and ascorbic acid during neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017;28(6):601-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(7):324-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):E45-52. [[PubMed](#)]
47. Addicott MA, Yang LL, Peiffer AM, Burnett LR, Burdette JH, Chen MY, et al. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: how much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp*. 2009;30(10):3102-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain*. 2017;18(1):107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Overstreet DS, Penn TM, Cable ST, Aroke EN, Goodin BR. Higher habitual dietary caffeine consumption is related to lower experimental pain sensitivity in a community-based sample. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(11):3167-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejia FE. [Caffeine and headache: specific remarks]. *Neurologia*. 2017;32(6):394-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Lee MJ, Choi HA, Choi H, Chung CS. Caffeine discontinuation improves acute migraine treatment: a prospective clinic-based study. *J Headache Pain*. 2016;17(1):71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Sibille KT, Bartsch F, Reddy D, Fillingim RB, Keil A. Increasing neuroplasticity to bolster chronic pain treatment: a role for intermittent fasting and glucose administration? *J Pain*. 2016;17(3):275-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Masino SA, Ruskin DN. Ketogenic diets and pain. *J Child Neurol*. 2013;28(8):993-1001. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Liang YJ, Feng SY, Qi YP, Li K, Jin ZR, Jing HB, et al. Contribution of microglial reaction to increased nociceptive responses in high-fat-diet (HFD)-induced obesity in male mice. *Brain Behav Immun*. 2019;80:777-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 1. *Headache*. 2016;56(9):1543-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Martin VT, Vij B. Diet and Headache: Part 2. *Headache*. 2016 Oct;56(9):1553-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Evçili G, Utku U, Ögün MN, Özdemir G. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri*. 2018;30(1):8-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hadjivassiliou M. Gluten neuropathy: prevalence of neuropathic pain and the role of gluten-free diet. *J Neurol*. 2018;265(10):2231-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*. 2012;67(6):499-504. [[PubMed](#)]
60. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Maggi S. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1403-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Towery P, Guffey JS, Doerflein C, Stroup K, Saucedo S, Taylor J. Chronic musculoskeletal pain and function improve with a plant-based diet. *Complement Ther Med*. 2018;40:64-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD010972. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Silva AR, Bernardo A, Costa J, Cardoso A, Santos P, de Mesquita MF, et al. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med*. 2019;51(sup1):2-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Brain K, Burrows TL, Rollo ME, Hayes C, Hodson FJ, Collins CE. The effect of a pilot dietary intervention on pain outcomes in patients attending a tertiary pain service. *Nutrients*. 2019;11(1):181. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]