



D Vitamini Düzeyi Düşük Olan Kadınlarda Nöropatik Ağrının İncelenmesi

Investigation of Neuropathic Pain in Women with Low Vitamin D Levels

Derya Çırakoğlu,¹ Ali Aslan²

ÖZET

Amaç: D vitamininin bilinen metabolik etkilerinin yanında ağrı modülasyonundaki rolü tartışma konusudur. Çalışmada, D vitamini düzeyi düşük olan kadın hastalarda nöropatik ağrının demografik veriler ve kanın bazı biyokimyasal değerleri ile olası ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Ocak 2017–Ocak 2018 tarihleri arasında müracaat eden hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dahil etme kriterlerini karşılayan D vitamini düzeyi düşük olan 79 kadın hasta çalışmaya alındı. Nöropatik ağrı varlığını değerlendirmek amacıyla painDETECT ağrı anketi kullanıldı. Bu ankete göre hastalar nöropatik ağrı yok, şüpheli ve nöropatik ağrı var olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi.

Bulgular: D vitamini düzeyi düşük olan kadın hastaların 15'inde (%19) painDETECT anketi ile nöropatik ağrı komponenti saptandı. Nöropatik ağrı grupları arasında yaş, öğrenim düzeyleri, doğum sayısı ve beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde nöropatik ağrı grupları arasında D vitamini, alkalin fosfataz, paratiroid hormon ve kalsiyumun plazma değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmada, farklı derecelerde nöropatik ağrı ve düşük D vitamini düzeyleri olan hastalarda benzer biyokimyasal veriler gözlemlendi. D vitamini düzeyi düşük olan nöropatik ağrılı hastalarda D vitamini takviyesinin tedavide fark yaratıp yaratmayacağını prospektif olarak araştırılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Beden kitle indeksi; D vitamini; nöropatik ağrı.

ABSTRACT

Objectives: Besides the known metabolic effects of vitamin D, its role in modulation of pain is controversial. In our study, we aimed to investigate the possible relationship between demographic data and some biochemical values of blood who has in female patients with low vitamin D levels and neuropathic pain.

Methods: The data of the patients who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic between January 2017 and January 2018 were evaluated retrospectively. Seventy-nine female patients with low vitamin D levels who met the inclusion criteria were included in the study. The painDETECT pain questionnaire was used to evaluate the presence of neuropathic pain. According to this questionnaire, the patients were divided into three groups as no neuropathic pain, suspicious, and present.

Results: Neuropathic pain component was detected by the painDETECT questionnaire in 15 (19%) of the female patients with low vitamin D levels. There was no statistically significant difference between neuropathic pain groups and age, education levels, number of births, body mass index as well as plasma values of vitamin D, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and calcium in female patients with low vitamin D levels.

Conclusion: In this retrospective study, we observed similar biochemical data in patients with different degrees of neuropathic pain and low vitamin D levels. We think that it can be prospectively investigated whether vitamin D supplementation will make a difference in treatment the patients with low vitamin D levels and neuropathic pain.

Keywords: Body mass index; vitamin D; neuropathic pain.

¹Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Atıf için yazım şekli:

Çırakoğlu D, Aslan A. D Vitamini Düzeyi Düşük Olan Kadınlarda Nöropatik Ağrının İncelenmesi. Bosphorus Med J 2022;9(2):108–112.

Başvuru tarihi: 01.11.2021

Kabul tarihi: 17.02.2022

Yazışma Adresi:

Dr. Derya Çırakoğlu, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Tel:

+90 505 315 67 95

e-posta:

drderya79@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

D vitamini eksikliği dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur.^[1] Kalsiyum, magnezyum ve fosfat emilimini artırarak normal kemik gelişimini sağlayan ve yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini seviyesinin 20 ng/mL'den düşük olması D vitamini eksikliği, 21-29 ng/mL arasında olması D vitamini yetersizliği olarak sınıflandırılmaktadır.^[2] Bu eksiklik, aktif D vitamini oluşumunda güneş etkisinin yeterli olduğu ülkeler ile D vitamini takviyesine önem veren diğer ülkelerde de tüm yaş gruplarında yüksek prevalansta görülebilmektedir.^[3] Türkiye'de yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre genel popülasyon için D vitamini eksikliği prevalansı %63 olarak tahmin edilmiştir.^[4] Türkiye güneşli bir bölgede yer almasına rağmen özellikle kadınlar, gebeler ve yenidoğan bebeklerde D vitamini eksikliği ciddi seviyelerdedir.^[4,5]

D vitamininin sentezinde azalmaya yol açan; ileri yaş, yetersiz D vitamini alımı, kış mevsimi, eve veya yatağa bağlılık, antikonvülzan ilaç tedavisi, diyaliz, nefrotik sendrom gibi nedenler sonucunda da D vitamini eksikliği görülebilir.^[6] D vitamini eksikliği olanların büyük çoğunluğunda herhangi bir ağrı semptomu yoktur. Ancak kronik ve şiddetli D vitamini eksikliği olanlarda oluşan hipokalsemiye bağlı olarak gelişen hiperparatiroidizm; fosfatüriye ve hızlandırılmış demineralizasyona neden olarak kemikleri zayıflatır. Bu durumda artralji, miyalji, yorgunluk ve güçsüzlük gibi semptomlar sık gözlenebilir.^[2] D vitamini eksikliğinin kemik yapısı üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra birçok yaygın kanser, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 diyabet, multipl skleroz ve romatoid artrit riskini de artırdığı bildirilmektedir.^[7] Nöropatik ağrı bu ve benzeri hastalıklarda gözlenebilen komorbid bir durumdur.^[8-12]

Nöropatik ağrının yetişkin popülasyonda tahmini prevalansı %6-10'dur.^[13] Nöropatik ağrının patofizyolojisinde; duysal sinyallerin (dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, konum, hareket ve titreşim gibi) beyne iletilmesini sağlayan somatosensöriyel sistemi etkileyen lezyon veya hastalıkların sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu durumda somatosensöriyel sinyallerin omuriliğe ve beyne değiştirilmiş ve düzensiz bir şekilde iletildiği düşünülmektedir.^[14] Nöropatik ağrının tedavisi için önerilen ilaçların yetersiz seçimi, hastanın başlangıç tedavisine yanıt vermemesi, önemli yan etkilerinin olması veya ilaca karşı kontrendikasyon bulunması tedaviyi sınırlar.^[13] Son 10 yıldaki çalışmalar D vitamininin ağrı modülasyonunda etkili olup olmadığı konusuna da yoğunlaşmıştır. D vitamini takviyesinin ağrıyı azalttığını bildiren çalışmalar çoğunlukta olsa da kanıtların zayıf olduğu ve

kesin sonuçlara varılmadan önce daha fazla randomize kontrollü çalışmanın yapılması gerektiği de bildirilmiştir.^[15,16] Bununla birlikte, nöropatik ağrının, D vitamini düzeyi düşük hastalarda, D vitamini düzeyi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[17] Bu çalışma ile D vitamini eksikliğinin kadınlar üzerindeki etkilerinin nöropatik ağrı ile ilişkisinin incelenerek literatüre katkıda bulunmak amaçlandı.

Yöntem

Çalışma, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 01 Nisan 2021, Sayı: 2021/84). Kesitsel çalışmaya, retrospektif olarak 2017-2018 yıllarındaki Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kayıtlarından; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine yaygın eklem ağrısı şikayeti ile başvuran, muayene ve tetkiklerinde D vitamini 30 ng/mL'nin altında olan ve C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı ve tiroid fonksiyon testleri normal değerler arasında olan 79 kadın hasta dahil edildi. Nöropatik ağrıya neden olabilecek ek hastalığı (tuzak nöropatiler, postherpetik nevralji, spinal kord kompresyonu, B12 vitamini eksikliği, kronik alkolizm, diyabetik nöropati, kanserin neden olduğu nöropati) olanlar ve kronik ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Muayene esnasında hastalara painDETECT ağrı anketi doldurtulmuştur.

Bu hastaların; meslek, yaş, beden kitle indeksi, D vitamini, alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), kalsiyum değerleri ile nöropatik ağrıyı ayırt etmek için uygulanan PainDETECT nöropatik ağrı anketi verileri değerlendirildi. PainDETECT, nöropatik ağrının varlığını belirlemenin ankete dayalı basit bir yoludur. Muayene olmadan sadece hastaya uygulanan anket ile nöropatik ağrının teşhisine yardımcı olan güncel bir testtir (sırasıyla %85 duyarlılık ve %80 özgüllük).^[14] Toplam anket skoru 13'ün altında olan hastalarda nöropatik ağrı bileşeni olmadığı, 13-18 aralığında nöropatik ağrı açısından belirsiz, 19 ve üstünde ise nöropatik ağrı bileşeninin olduğu kabul edilmektedir. Anketin Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışması Alkan ve ark.^[18] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, klinik bulgular ile desteklenen PainDETECT ağrı anketi sonucunda elde edilen nöropatik ağrı ile ilgili veriler kullanıldı.

İstatistiksel analizde normal dağılımı kontrol etmek için Kruskal Wallis testi uygulandı. Veriler ortalama değerler ve standart sapma olarak hesaplandı. Verilerin karşılaştırılma-

sında One Way Anova testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. p değeri <0,05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik analizler SPSS (22.0, Inc, Chigaco, Illinois, USA) programı ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmada, D vitamini düzeyi düşük olarak ölçülmüş yaş ortalaması 45,53±12,59 (24-81) yıl olan toplam 79 kadın hasta değerlendirildi. Hastalardan ikisi okuryazar değil, 60'ı ilkököl mezunu, dokuzu ortaokul, dördü lise, dördü de üniversite mezunuydu. Öğrenim düzeylerine göre gruplar ki-kare testi ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,529). PainDETECT ağrı anketi ile yapılan değerlendirme sonucunda hastaların 46'sında nöropatik ağrı saptanmazken, 18 hasta nöropatik ağrı açısından belirsiz, 15 hasta ise nöropatik ağrı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Gruplardaki hastaların yaş ortalamaları ve beden kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Gruplar; D vitamini, PTH, kalsiyum ve ALP açısından da karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen kadınların büyük çoğunluğunun ev hanımı olduğu tespit edildi (%91,14). Kadınların doğum sayılarının nöropatik ağrı üzerine etkisi değerlendirildi ve nöropatik ağrı ile doğum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,529).

Tartışma

D vitamini düşük olan kadın hastalarda nöropatik ağrının incelendiği çalışmamızda, nöropatik ağrı grupları arasında yaş, öğrenim düzeyleri, doğum sayısı ve beden kitle indeksinin yanı sıra D vitamini, ALP, PTH ve kalsiyumun plazma değerleri açısından da anlamlı bir fark gözlenmedi.

Yaygın eklem ağrısına neden olabilecek durumların karakteristik nedenlerini ortaya çıkarmak titiz bir klinik araştırma gerektirmektedir. Hastalarda ağrıyla ilişkili olabilecek serum D vitamini, PTH, kalsiyum ve ALP düzeylerini bilmek de bu klinik araştırmanın bir parçası olmalıdır.

Wei ve ark.^[19] ciddi ağrılı dönemlerde kan ALP düzeylerinin yüksek olduğunu, tedavinin etkisiyle ağrının azaltıldığı durumlarda ise kan ALP düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda kan ALP düzeylerini normal bulduk.

Tok ve ark.^[20] kan iyonize kalsiyum düzeylerindeki değişiklikleri inceledikleri bir çalışmada, nöropatik ağrıdaki artışın düşük kalsiyum düzeylerine bağlı kemik mineral yoğunluğundaki azalmadan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, kan kalsiyum düzeyi normal sınırlardaydı. Bununla birlikte, kalsiyum homeostazı; bağırsakta, böbreklerde ve kemikte kalsiyum taşınmasının iki ana düzenleyicisi olan PTH ve D vitamininin feedback mekanizmalarıyla da sıkı bir ilişki içerisinde. PTH, D vitamininin böbrekte sentezini uyarırken; D vitamini, PTH salgılanmasını baskılar. D vitamini eksikliği, PTH'deki sekonder artış ile kompanse edildiğinden nadiren semptom verir.^[21-23] Bununla birlikte, bu yakın ilişki D vitamininin aracılık ettiği diğer fonksiyonları da etkilemektedir.

Matsumoto ve ark.^[24] sinir hasarını takip eden nöropatik hiperaljezide PTH2 reseptörünün rolünü inceledikleri bir çalışmada, nosiseptif glutamaterjik A(δ)-liflerinde PTH2 reseptörünün endojen ligandı olan TIP39'un nosiseptif lifleri aktive ettiğini bulmuşlardır. Bu nedenle, PTH2 reseptörünün, nöropatik ağrıda yer alan nosiseptif A liflerinin araştırılmasını kolaylaştıracak değerli bir nörokimyasal belirteç olabileceğini önermişlerdir.^[24] Tanaka ve ark.^[25] birincil duyuşal nöronlarda insan PTH analogu olan teriparatidin aracılı PTH sinyalinin, antinosiseptif etkisini bildirmişlerdir. Bu etkiye spinal mikroglia reaktivitesini düzenleyebilen nörokoruyucu

Tablo 1. PainDETECT'e göre oluşturulan gruplarda demografik özelliklerin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

| | Nöropatik ağrı var (n=15) | Nöropatik ağrı şüpheli (n=18) | Nöropatik ağrı yok (n=46) | p |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 45,93±9,07 | 48,67±12,41 | 44,17±13,60 | 0,440 |
| BKİ (kg/m ²) | 28,64±6,91 | 28,70±5,16 | 29,93±13,71 | 0,936 |
| D-vit (ng/mL) | 12,54±8,20 | 13,78±6,98 | 12,15±6,55 | 0,731 |
| ALP (IU/L) | 61,66±15,48 | 71,81±28,68 | 70,09±17,79 | 0,623 |
| PTH (pg/mL) | 54,28±17,45 | 53,92±19,00 | 51,25±19,86 | 0,872 |
| Ca (mg/dL) | 9,28±0,53 | 9,48±0,36 | 9,33±0,51 | 0,486 |

D-vit: D vitamini; BKİ: Beden kitle indeksi; ALP: Alkalen fosfataz; PTH: Paratiroid hormon; Ca: Kalsiyum. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

ve inflamatuvar genlerdeki değişikliklerin neden olabileceğini önermişlerdir.^[25] Bununla birlikte çalışmamızda elde ettiğimiz kan PTH düzeyleri normal sınırlardaydı.

D vitamini ağrı ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, yaygın kas iskelet ağrısı olup sistemik veya romatolojik bir hastalığı bulunmayan hastalarda D vitamini seviyesinin düşük gözleendiği ve D vitamini seviyesinin azalmasıyla hastaların ağrı şiddetinde (vizüel analog skala) anlamlı oranda bir artış olduğu bildirilmiştir.^[26] Diğer bir çalışmada ise Sarıfakioğlu ve ark.^[27] miyalji, artralji, bölgesel ve yaygın vücut ağrısı bulunan ancak osteoporoz/osteomalazi, endokrin patoloji ve inflamatuvar romatizmal hastalığı bulunmayan 214 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir. D vitamini açısından hastaların %46,7'sinin ciddi eksiklik grubunda, %31,8'inin eksiklik grubunda, %21,5'inin yetersizlik grubunda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, inatçı eklem kas ağrıları gibi yakınmaları olan hastaların D vitamini düzeylerinin de incelenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.^[27] Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamininin omurilikteki prooksidan ve antioksidanları modüle ederek antinosisepsiyona neden olabileceği bildirilmiştir.^[28]

Bununla birlikte D vitamini-nöropatik ağrı ilişkisini açığa çıkarmaya yönelik çalışmalar çoğunlukla diyabetik nöropati ile ilgilidir. Bu çalışmalardan birinde, Anju ve ark.^[29] düşük seviyeli lazer terapisi alanlarda nöropatik ağrının azalmasına D vitamini yükselişinin eşlik ettiğini ve bu nedenle D vitamininin diyabetik polinöropati için bir iyileşme belirtici olabileceğini bildirmişlerdir. Shillo ve ark.^[30], tip 2 diyabetli 45 hasta ve 14 sağlıklı gönüllüyü klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelere tabi tutmuşlar ve ardından tip 2 diyabetli kişileri üç gruba ayırmışlardır (17 ağrılı diyabetik periferik nöropatili, 14 ağrısız diyabetik periferik nöropatili ve 14 diyabetik periferik nöropatisiz). Hepsinde mevsimsel güneş ışığına maruz kalma ile günlük aktivite miktarlarını ölçmüşler ve alt ekstremite deri biyopsisi yapmışlardır. 25-hidroksi vitamin D düzeylerini ise temmuz-eylül aylarında ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonunda, düşük 25-hidroksi vitamin D düzeylerine, soğuk algılama eşiğinin ve düşük subepidermal sinir lifi yoğunluğunun eşlik ettiğini bulmuşlardır. Böylece, ağrılı diyabetik periferik nöropatinin patogeneğinde D vitamininin rolü olabileceğini bildirmişlerdir.^[30]

D vitamininin nöropatik ağrı üzerinde etkisinin olmadığını bildiren az sayıda çalışma da vardır. Alkhatatbeh ve ark.^[31], tip 2 diyabet hastalarında nöropatik ağrının, serum D vita-

mini düzeyleri ile ilişkili olmayıp kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Salesi ve ark.^[32] metotreksat tedavisi alan aktif romatoid artritli hastalarda D vitamini etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, düşük doz D vitamini replasman uygulamasının hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı gibi parametreler üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığını belirtmişlerdir.

Bununla birlikte, D vitamininin nöropatik ağrı üzerinde terapötik etkisi olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır.^[15,16,30] Çalışmamızda, nöropatik ağrı grupları arasında kan ALP, kalsiyum, D vitamini ve PTH arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Ancak bulunan sonuçlarda kan ALP, kalsiyum ve PTH düzeyleri normal iken kan D vitamini düzeyi düşüktür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak örneklem büyüklüğünün 79 kişiden oluşması çalışmadan elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. İkinci olarak çalışmamız retrospektif olarak planlandığından nöropatik ağrının tedavisinde D vitamini uygulamasının olası etkileri de gözlemlenemedi.

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda D vitamini düzeyleri düşük olan kadınlarda ALP, kalsiyum, PTH, D vitamini, yaş, öğrenim durumu, meslek, doğum sayısı ve beden kitle indeksi gibi demografik ve biyokimyasal veriler ile nöropatik ağrı grupları arasında ilişki saptanmamıştır. D vitamini kan tahlilinde eksikliği fark edilip replasman tedavisiyle tamamlanmasının yanında nöropatik ağrı tedavisinde güvenilir bir ajan olarak da kullanılabilir. Bununla birlikte, prospektif olarak belirlenmiş nöropatik ağrısı olan hasta ve kontrol gruplarında, D vitamini takviyesinin olası terapötik etkilerini araştırmak için de çalışmalar yapılabilir. Konu ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 01 Nisan 2021, Sayı: 2021/84).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – D.Ç., A.A.; Dizayn – D.Ç., A.A.; Denetim – D.Ç., A.A.; Meteryal – D.Ç.; Veri toplama veya işleme – D.Ç.; Analiz ve yorumlama – D.Ç., A.A.; Literatür arama – D.Ç., A.A.; Yazan – D.Ç., A.A.; Kritik revizyon – D.Ç.

Kaynaklar

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153–65.
- Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138–45.
- Alpdemir M, Alpdemir MF. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* 2019;2:118–31.
- Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:53–60.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–83.
- Holick MF. Vitamin D: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024–7.
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012;153:359–65.
- Ponirakis G, Petropoulos IN, Alam U, Ferdousi M, Asghar O, Marshall A, et al. Hypertension contributes to neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Am J Hypertens* 2019;32:796–803.
- Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, Langford RM, Donaldson LJ. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain* 2016;13:76–90.
- Murphy KL, Bethea JR, Fischer R. Neuropathic Pain in Multiple sclerosis—Current therapeutic intervention and future treatment perspectives. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, editors. *Multiple sclerosis: Perspectives in treatment and pathogenesis* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017.
- Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. An analysis of the neuropathic pain components in rheumatoid arthritis patients. *Intern Med* 2018;57:479–85.
- Kammerman PR, Wadley AL, Davis KD, Hietaharju A, Jain P, Kopf A, et al. World Health Organization essential medicines lists: Where are the drugs to treat neuropathic pain? *Pain* 2015;156:793–7.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
- Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci* 2017;18:2170.
- Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran V, Akhtar S. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways. *Front Immunol* 2020;11:820.
- Ay BK, Berk E, Demirel A, Nacitarhan V. The correlation between neuropathic pain incidence and vitamin D levels in patients with chronic low back pain 2019;26:3037–41.
- Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: A validity and reliability study. *Pain Med* 2013;14:1933–43.
- Wei X, Zhao M, Li Q, Xiao X, Zhu L. Tacrolimus-induced pain syndrome after bone marrow transplantation: A case report and literature review. *Transplant Proc* 2018;50:4090–5.
- Tok F, Balaban B, Yaşar E, Safaz İ, Yılmaz B, Alaca R. Ionized calcium levels in stroke patients and its' relation with hemiplegic upper limb pain. *Güllhane Tıp Derg* 2015;57:385–7.
- Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol* 2016;6:561–601.
- Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. [Updated 2020 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/>. Accessed Apr 16, 2022.
- Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An integrated approach. Chapter 5, the parathyroid glands and vitamin D.* Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24/>. Accessed Apr 16, 2022.
- Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H. Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. *J Neurochem* 2010;112:521–30.
- Tanaka T, Takao-Kawabata R, Takakura A, Shimazu Y, Nakatsugawa M, Ito A, et al. Teriparatide relieves ovariectomy-induced hyperalgesia in rats, suggesting the involvement of functional regulation in primary sensory neurons by PTH-mediated signaling. *Sci Rep* 2020;10:5346.
- Dernek B. Kronik yaygın muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda vitamin d düzeyinin belirlenmesi: Pilot çalışma. *ACU Sağlık Bil Derg* 2020;11:219–23.
- Sarıfakıoğlu B, Akçay Yalbuздаğ Ş, Yıldırım Güzelant A, İkbali Afşar S, Ustaömer K. D vitamini ile ilişkili kas-iskelet sistemi bulguları. *Türk J Osteoporos*; 2015;21:113–7.
- Santos MCQ, Silva TCBD, Silva FBOD, Siebert C, Kroth A, Silveira EMS, et al. Effects of vitamin D administration on nociception and spinal cord pro-oxidant and antioxidant markers in a rat model of neuropathic pain. *Braz J Med Biol Res* 2021;54:e11207.
- Anju M, Chacko L, Chettupalli Y, Maiya AG, Saleena Ummer V. Effect of low level laser therapy on serum vitamin D and magnesium levels in patients with diabetic peripheral neuropathy - A pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1087–91.
- Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2019;36:44–51.
- Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak KK. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7:e000690.
- Salesi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int* 2012;32:2129–33.