

Fibromiyalji ve Miyofasyal Ağrı Sendromlu Hastaların Nötrofil/Lenfosit Oranı, B12 Vitamin ve D Vitamin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Comparison of Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients With Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndrome

Kağan Özkuk¹, Bilal Uysal²

1Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

2Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Fibromiyalji(FMS) Ve Miyofasyal Ağrı Sendromuna (MAS) bağlı kronik ağrı nedeniyle başvuran hastalarda özellikle ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek biyobelirteçleri karşılaştırmak.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma retrospektif olarak planlandı. Hastane hasta dosyaları incelenerek 105 FMS ve 109 MAS tanılı kadın hastanın tam kan sayımı testi, B12 vitamini (kobalamin) ve 25(OH) D vitamin değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arası karşılaştırmada 25(OH)D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken diğer değişkenlere ait verilerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. İki grup arasında 25(OH)D vitamini eksiklik, yetersiz ve normal olarak kategorize edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: FMS ve MAS yaygın görülen kas iskelet sistemi hastalıklarıdır. Çalışmamızda, laboratuvar parametrelerinde FMS ve MAS grupları arasında belirgin fark saptamadık. Diğer hastalıkları dışlamak için tetkikler yapılsa da tanıda koyma sürecinde ve iki hastalık arasında ayırıcı tanı yapmada bu tetkiklerin yetersiz kalabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: : Fibromiyalji, Miyofasyal Ağrı Sendromu, Nötrofil / Lenfosit Oranı, B12 Vitamin, D Vitamin

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study aimed to compare the biomarkers in patients presenting with chronic pain due to Fibromyalgia (FMS) and Myofascial Pain Syndrome (MAS), especially in differential diagnosis

METHODS: : This study was planned as a retrospective study. The complete blood count test, vitamin B12 (cobalamin) and 25 (OH) D vitamin values of 105 patients with FMS and 109 MAS were compared.

RESULTS: There was a statistically significant difference in 25 (OH) vitamin D in the comparison between the groups. When 25 (OH) vitamin D was deficient, inadequate and categorized as normal, no statistically significant difference was found.

DISCUSSION AND CONCLUSION: FMS and MAS are common musculoskeletal disorders. In our study, we found no significant difference between FMS and MAS groups in laboratory parameters. Although examinations are performed to exclude other diseases, these tests may be insufficient in the diagnosis process and in making a differential diagnosis between the two diseases.

Keywords: Fibromyalgia, Myofascial Pain Syndrome, Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Vitamin B12, Vitamin D

İletişim / Correspondence:

Doç.Dr.Kağan Özkuk

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara-izmir Yolu 8. Km. 1 Eylül Kampüsü Yerleşkesi Uşak /Türkiye

E-mail: kağan.ozkuk@usak.edu.tr

Başvuru Tarihi: 07.04.2019

Kabul Tarihi:08.03.2021

GİRİŞ

Dünyada, kronik ağrı ve özürllülüğe yol açan nedenler arasında en sık kas iskelet sistemi hastalıkları yer almaktadır (1). Ağrı ve ağrıya bağlı gelişen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve psikolojik problemler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (2).

Kronik yaygın ağrı, fibromiyalji sendromunun (FMS) ana semptomudur. Aynı zamanda diğer hastalıkların da semptomu olarak ortaya çıkabilir. FMS en sık 30-50 yaşlar arasında rastlanan, toplumun %2-3'ünü etkileyen, kadınlarda daha sık görülen, etiyoloji tam bilinmeyen, yaygın olarak kas ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas noktalar ile karakterize bir hastalıktır (3-5). FMS tanısı için uzun yıllar boyunca, üç ay veya daha uzun süredir mevcut olan semptomlara ve hassas nokta muayenesine dayanan Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1990 Tanı Kriterleri kullanılmıştır (3). Bu kriterler 2010, 2016 yıllarında ACR tarafından güncellenmiştir (6,7). Birçok kronik iskelet sistemi hastalığı ile birlikteliği sık görülen FMSnin tanısında ağrıya neden olan kronik kas iskelet sistem hastalıklarının dışlanması önemlidir. Ayrıca giderek artan bir problem olarak görülmekte olan FMS, aşırı tanılanma riski de taşımaktadır (8). FMS ile sıkça karışan miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), etyolojisi bilinmeyen, genellikle kasi içinde gergin bir bant içeren veya kasların fasyası içinde fokal, hassas tetikleme noktaları olan bölgesel bir kas ağrısı ile karakterize bir hastalıktır (9). MAS tanısında kullanılan çok sayıda farklı tanı kriterleri arasında en sık Travell ve Simonsun geliştirdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır. (10,11)

FMS ve MAS tanısı klinik olarak konulur. Özellikle tanıda kullanılacak belirli bir biyobelirteç eksikliği tanıyı zorlaştırmaktadır. Kronik kas ağrısı ile uğraşan kliniklerde tam kan sayımı testi (TKS), B12 vitamini (kobalamin) ve 25(OH) D vitamin tetkikleri sıklıkla istenmektedir.

Nötrofil / lenfosit oranı (NLO), sistemik enflamasyonu değerlendirmek için TKSdeki nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan ve popularitesi artan bir göstergedir (12). NLO, bazı hastalıklarda belirteç olarak kullanıldığı gibi, sağlıklı insanlarda cinsiyete bağlı değişim göstermediği, yaş arttıkça oranın daha da arttığı bildirilmiştir (13).

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonlara sahip, birçok dokuda reseptörleri bulunan bir steroiddir. D

vitamini, vücutta kalsiyum düzenlenmesine ek olarak birçok enflamatuar süreçte ve ağrı yolağında önemli rol oynar. Serum D vitamini düzeylerinin ölçülmesi özellikle kas-iskelet ağrısı olan hastalarda son yıllarda artmıştır (14-16). Bazı çalışmaların sonuçları D vitamini eksikliği ile kronik ağrı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (17). Ayrıca D vitamini eksikliği ve FMS arasındaki ilişki tam ispatlanamasa da FMSli hastalarda D vitamini düzeyleri ile klinik semptomlar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (18,19).

B12 vitamini, DNA sentezi, eritrosit üretimi ve miyelin kılıf sentezi gibi birçok olayda görev almaktadır. Miyelin kılıfı sinir hücrelerinin dışını sarar ve sinir hücreleri boyunca sinyal iletimini hızlandırır. B12 eksikliğinde sinir hücrelerinin fonksiyonları bozulur. Bu da hissizlik, ağrı ve karıncalanma hissi veya yanmaya gibi semptomlara yol açabilir (20).

Bu çalışmamızda FMS ve MASa bağlı kronik ağrı nedeniyle başvuran hastalarda özellikle ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek biyobelirteçleri karşılaştırmayı planladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu Araştırma tasarımı

Bu retrospektif çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak dizayn edilerek, Etik Kurul onayından sonra Bolu Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı.

Katılımcılar

Hasta kayıt sisteminden Ocak 2016 – Aralık 2016 tarihleri arasında Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerinde ACR-2010 tanı kriterlerine (6) göre FMS ve MAS tanı kriterlerine (10) göre MAS tanısı almış olan kadın hastalar yaş, başvuru dönemindeki TKS, B12 vitamini ve 25(OH)D vitamini düzeylerine ait veriler incelendi. Çalışmaya bilgileri tam olan 105 FMS ve 109 MAS tanısı olan kadın hasta dahil edildi. Dosya incelemesi sırasında verisi tam olmayan, tahlil ölçüm zamanında enfeksiyöz hastalık tanısı olan, ayrıca sisteme kayıtlı ek enflamatuar, nöromusküler, ciddi psikiyatrik ve endokrin hastalığı olan, intrinsik faktör eksikliğine neden olacak ek hastalığı olan (Gatrinintestinal sistemine bağlı problemlerine bağlı), karaciğer veya böbrek

hastalığı olan, malignitesi olan hastalar çalışma harici tutuldu.

Değerlendirme Parametreleri

Hastaların incelenen sonuçlarından TKS testi elektriksel impedans yöntemi ile serum 25(OH)D vitamin ve B12 vitamini düzeyleri kemilüminesans immunoassay yöntemiyle ile çalışıldı. 25(OH)D vitamin düzeyleri 20 ng/ml' den düşükse eksiklik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik, 30 ng/ml üzerinde ise normal olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 istatistik paket program kullanılarak yapıldı. (SPSS; Chicago, IL, USA). Demografik verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğu saptandı ve gruplar arası karşılaştırma Independent samples t test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak gösterildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen MAS tanılı hastaların yaş ortalaması 41.02 ± 7.95 , FMS tanılı hastaların yaş ortalaması 42.31 ± 9.72 olarak saptandı. Yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.146$).

Gruplar arası karşılaştırmada 25(OH)D vitamininde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.002$), lökosit sayısı ($p=0.199$), nötrofil sayısı ($p=0.44$), lenfosit sayısı ($p=0.338$), N/l oranı ($p=0.266$), B12 vitamin düzeyinde ($p=0.304$) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması

| | | | P |
|--------------------------|--------------|---------------------|-------|
| Lökosit sayısı / μ l | FMS(n=105) | 6941 \pm 1697 | 0.199 |
| | MAS (n=109) | 7168 \pm 2066 | |
| Nötrofil x 1000/ μ l | FMS(n=105) | 4.07 \pm 1.27 | 0.44 |
| | MAS (n=109) | 4.12 \pm 1.42 | |
| Lenfosit x 1000/ μ l | FMS(n=105) | 2.18 \pm 0.56 | 0.338 |
| | MAS (n=109) | 2.22 \pm 0.59 | |
| NLO | FMS(n=105) | 1.93 \pm 0.60 | 0.266 |
| | MAS (n=109) | 1.96 \pm 0.88 | |
| B12 vitamin (ng/L) | FMS(n=105) | 247.65 \pm 101.99 | 0.304 |
| | MAS (n=109)) | 243.54 \pm 112.45 | |
| 25(OH)D vitamin(ng/mL) | FMS(n=105) | 14.08 \pm 8.38 | 0.002 |
| | MAS (n=109) | 16.39 \pm 7.99 | |

Ortalama \pm Standar sapma

*Independent samples t test(gruplar arası)

25(OH)D vitaminini eksiklik, yetersiz ve normal olarak kategorize edildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.071$) (Tablo 2).

Tablo 2: 25(OH)D vitamin düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

| 25(OH)D vitamin düzeyi | FMS (n=105) | MAS (n=109) | p |
|-------------------------|----------------|----------------|-------|
| Vitamin D Eksikliği | 89(84.8 %) | 81(74.3 %) | 0.071 |
| Vitamin D yetersizliği | 10(9.5 %) | 20(18.3 %) | |
| Normal Vitamin D düzeyi | 6(5.7 %) | 8(7.3 %) | |

Ki Kare Test

TARTIŞMA

Bu çalışmada FMS ve MAS tanısı ile takip edilen hastalarda NLO, B12 vitamini ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Her iki grup arasında D vitamini haricinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Kronik ağrı dünya genelinde insanların %20'sini etkileyen ve doktor ziyaretlerinin %15 ila %20'sini oluşturan sık görülen bir durumdur (1). Kas iskelet sistemi hastalıkları, ağrı ve fonksiyon kaybına yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Kronikleşen ve sık tekrarlayan ağrılar fonksiyon kaybına neden olabilmekte ve bireyin tüm yaşamını etkilemenin yanında getirdiği mali yükü sosyo-ekonomik bir sorun haline gelmektedir (2).

FMS ve MASın yaygınlığı göz önüne alındığında tanılamada yaşanan zorluklar ve aşırı tanılanma riski önemli bir sorunu oluşturmaktadır (8). İnflamatuar bir hastalık olarak bilinirse de FMS, irritabl barsak sendromu, uyku bozuklukları, psikolojik semptomlar ve uzun süreli sabah tutukluğu gibi sekonder sistemik semptomlarını açıklamak zordur. Sonuçta bu birliktelikler inflammatuar mekanizmaların FMS patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünülmektedir (21-22). MASın da etiyolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yaygın düşünce MAS, tekrarlayan mikro travmalar kaynaklı lokal yaralanmalarla başlayan miyofasiyal bir tetikleme noktası olarak bilinen aşırı duyarlılık bölgeleri ile ilişkili bölgesel kas ağrısı ile karakterizedir (11-23). Kas iskelet sistemi hastalıklarında tanılama amacıyla birçok laboratuvar tetkiki kullanılmaktadır.

NLO sistemik enflamasyonu değerlendirmek için kullanılan kolay ölçülebilir bir laboratuvar parametresidir. NLO değerlerinin birçok sistemik, romatolojik ve nörolojik hastalık ve kanserde artmış hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmuştur. Aktürk ve ark. (21) FMS hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada FMS hastalarında anlamlı derecede yüksek NLR düzeyleri saptamışlardır. İlgün ve ark. (24) yaptığı çalışmada FMS hastaları ile sağlıklı grup arasında fark saptanmamıştır. Bizde çalışmamızda iki grup arasında fark istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptamadık.

B12 vitamini eksikliği ağrı ve diğer ağrıyla ilişkili bozukluklarla ilişkilidir (25). B vitaminleri ayrıca nosisepsiyonda da rol oynar ve ağrı ve

hiperaljezi tedavisinde kullanılabilir. B vitamini eksikliklerinin nörolojik etkisine ek olarak, hayvan modellerinde kimyasal, elektriksel ve termal uyarım kaynaklı ağrıda antienflamatuar ve analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (20). Buna rağmen FMSli hastalarda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmaları değerlendiren Carvalho ve ark. (26) FMS ile B12 vitamini eksikliği arasında bağlantı gösterilemediği rutin uygulamalarda B12 vitamin düzeylerinin ölçümü önerilmeyeceğini bildirmişlerdir. Bizde yaptığımız çalışmada FMS ve MAS hastaları arasında anlamlı fark saptamadık.

D Vitamini, kalsiyum homeostazına ek olarak inflammatuar ve ağrı yollarında rol oynayan pleiotropik bir hormondur. Serum D vitamini düzeylerinin test edilmesi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (14, 15, 27). Çeşitli çalışmalarda, düşük bir D vitamini konsantrasyonu ve spesifik olmayan kas-iskelet sistemi ağrıları arasındaki korelasyonu olduğu bildirilmiştir (18). Fakat D vitamini ile FMS arasındaki ilişki konusunda fikir birliği yoktur (19). Makrani ve ark. (19) yaptıkları metaanaliz sonucunda D vitamininin fibromiyalji için belirleyici bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir. Diğer bir sistematik literatür derlemesinde FMS tanıları ile D vitamini eksikliği tanıları arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiş fakat kanıtların tutarsız olduğu bildirilmiştir (28). Yaptığımız çalışmada her iki grupta da D vitamin eksiliğinin fazla görüldüğünü belirledik. İki grup arasında total D vitamini ölçümleri arasında fark saptamamıza rağmen D vitamin düzeylerini gruplandırarak yaptığımız değerlendirmede her iki grup arasında da anlamlı fark saptamadık.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı prospektif randomize bir çalışma olmamasıdır. Çalışmamızda B12 vitamin ve D vitamini metabolizmasını etkileyen faktörlerin incelenmemiş olması diğer bir kısıtlılığdır. Ayrıca çalışma popülasyonunun fiziksel tıp ve rehabilitasyon ile tıbbi ekoloji ve iklimatoloji polikliniklerinde takipli ağrılı hastalardan seçilmesi nedeniyle sonuçları genele yaymak mümkün olmayabilir.

SONUÇ

FMS ve MAS yaygın görülen ve sıklıkla karıştırılan bilen kas iskelet sistemi hastalıklarıdır. Tanı koyma sürecinde diğer hastalıkları dışlamak için tetkikler yapılsa da iki hastalık arasında ayırıcı tanı yapmada bu tetkiklerin yetersiz olduğunu düşünmekteyiz.

AÇIKLAMALAR

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007. doi:10.1097/j.pain.000000000000160.

2. Kim R. Observing the Effects of Mindfulness-Based Meditation on Anxiety and Depression in Chronic Pain Patients. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*. 2015;5(4):143-147. doi:10.5923/j.ijpbs.20150504.01.

3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.

4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristic of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38:19-28.

5. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34:140-144.

6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.

7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic

criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.

8. Wolfe F, Walitt B. Fibromyalgia is over-diagnosed in the general population. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68:3043-44.

9. Häuser W, Perrot S, Sommer C, Shir Y, Fitzcharles MA. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia. *Pain Rep*. 2017;2(3):e598. Published 2017 Apr 30. doi:10.1097/PR9.0000000000000598

10. Travell JG, Simons DG, Simons LS. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

11. Bourgaize S, Newton G, Kumbhare D, Srbely J. A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: implications for differential diagnosis and management. *J Can Chiropr Assoc*. 2018;62(1):26-41.

12. Varım C, Acar BA, Uyanık MS, Acar T, Alagoz N, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. *Singapore Med J*. 2016;57(9):514-516.

13. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal*. 2015; 29(6): 437-443.

14. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet*. 2012; 379(9811):95-6.

15. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European male ageing study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1448-52.

16. Karahan AY, Hüner B, Kuran B, Sezer N, Çelik C, Salbaş E, et al. Vitamin D Düzeyi ile Non-spesifik Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Retrospektif Bir Çalışma (İnme Çalışma Grubu). *Turk J Osteoporos*. 2017;23:61-66.

17. Helde-Frankling M, Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2170-8.

18. Okyay R, Koçyigit B, Gürsoy S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. *Acta Med Mediterr*. 2016;32:243-7 doi:10.19193/0393-6384-2016-1-38.

19. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017;30(4):250-7 doi:10.3344/kjp.2017.30.4.250
20. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Ribeiro MG, et al. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam Miner*. 2017;6:161. doi: 10.4172/2376-1318.1000161.
21. Aktürk, S. & Büyükavcı, R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia *Clin Rheumatol*. 2017; 36: 1885. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3647-0>.
22. Kösehasanoğulları, M, Yılmaz, N. Fibromiyalji Sendromu ve Nöropatik Ağrı. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;1(1):26-31. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/egetbd/issue/37116/434933>.
23. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):357–374.
24. İlgün E, Akyürek Ö, Kalkan AO, Demir F, Demirayak M, Bilgi M. Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Fibromyalgia. *European Journal of General Medicine*. 2016;13(2):100-104. doi:10.15197/ejgm.1525.
25. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;424651.
26. de Carvalho, J.F. & Silva, D.N.F. Serum levels of vitamin (cobalamin) in fibromyalgia *Rheumatol Int* 2016; 36: 741. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3454-ysa>.
27. Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *London J Prim Care*. 2015;7(2):15–22.
28. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn Alastair LN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review *BMC Rheumatology*. 2018: 2:28 <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0035-6>.