

## FİBROMİYALJİ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF 25-HYDROXY VITAMİN D LEVELS IN PATIENTS TREATED FOR FIBROMYALGIA

Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

#### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışma ile fibromiyalji tedavisi alan hastalarda 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmada Ocak 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizde diğer sistemik hastalıklar ekarte edilerek, ACR (American College of Rheumatology) 2010 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan ve tedavi alan 18 yaş ve üstü 244 hastanın verileri ile kontrol grubu olarak 120 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Fibromiyalji tedavisi alan hastalar ve kontrol grubu hastalar serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerine göre üç gruba ayrıldı (eksik, yetersiz ve normal). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca, hasta grubunun vitamin D düzeyleri, yaş aralıklarına göre değerlendirilmesi yapıldı. P değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 244 fibromiyalji tanılı hastanın % 66,4 (n=162)'ü kadın, %33,6 (n=82)'i erkek idi. Hasta grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi 16,2±12,7 ng/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubu olarak alınan 120 hastanın ise, %70 (n=84)'i kadın, %30 (n=36)'u erkek idi. Kontrol grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi ise 24,6±13,1 ng/ml olarak hesaplandı. Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.017). Ayrıca, hasta grubunda en düşük serum 25(OH)D düzeyini 36-50 yaş aralığında saptadık.

**SONUÇ:** Fibromiyalji tedavisi alan hastalarda yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülmektedir. Bu nedenle, vitamin D seviyesi düşük olan hastalara yeterli düzeyde replasman yapılmasının hastaların kas-iskelet sistemi semptomlarında ve şikayetlerinde belirgin azalma sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Fibromiyalji, 25-hidroksi vitamin D, Yetersizlik.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) levels in patients receiving fibromyalgia treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** In the study, the data of 244 patients aged 18 years and older who were diagnosed with fibromyalgia according to the ACR (American College of Rheumatologist) 2010 diagnostic criteria in our hospital between January 2018 and March 2020, and other systemic diseases were excluded, and the data of 120 patients as the control group were retrospectively reviewed. The patients who received fibromyalgia treatment and the patients in the control group were divided into three groups according to their serum 25-hydroxy vitamin D levels (deficient, insufficient and normal). It was analysed whether there was a statistically significant difference between the groups. In addition, vitamin D levels of the patient group were evaluated according to age ranges. P value less than 0.05 was considered as significant.

**RESULTS:** Of the 244 patients diagnosed with fibromyalgia included in the study, 66.4% (n=162) were female and 33.6% (n=82) were male. The mean serum 25(OH)D level of the patient group was calculated as 16.2±12.7 ng/ml. Of the 120 patients taken as the control group, 70% (n=84) were female and 30% (n=36) were male. Mean serum 25(OH)D level of the control group was calculated as 24.6±13.1 ng/ml. When the gender and serum 25(OH)D levels of the patients in the fibromyalgia treatment group and the control group were compared statistically, a significant difference was found between the groups (p=0.017). In addition, we found the lowest serum 25 (OH) D level in the patient group between the ages of 36-50.

**CONCLUSIONS:** High levels of vitamin D deficiency and insufficiency are observed in patients receiving fibromyalgia treatment. Therefore, adequate replacement in patients with low vitamin D levels will provide a significant decrease in musculoskeletal system symptoms and complaints.

**KEYWORDS:** Fibromyalgia, 25-hydroxy vitamin D, Deficiency.

**Geliş Tarihi / Received:** 24.03.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.09.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** Harun.dugeroglu@hotmail.com

**Orcid No:** 0000-0002-0546-175X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu (2021/69).

## GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), nedeni tam olarak bilinmeyen, hassas noktalar ve yaygın kas-iskelet sistemi ağrıları ile karakterize, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kognitif bozuklukların eşlik ettiği kronik bir hastalık grubudur. Dünyada, FM'nin prevalansı yaklaşık olarak %2-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Kadınlarda, erkeklere göre on kat daha fazla görülmektedir ve özellikle 20-50 yaş arasında sıklığı artmaktadır (2). Ülkemizde, FM üzerine yapılan bir çalışmada kadınlarda prevalansı %3,6 oranında bulunmuştur (3). FM tanısı öncelikli olarak diğer olası sistemik hastalıklar ekarte edildikten sonra konulan ve klinik olarak şüpheli hastalarda ACR (American College of Rheumatology) tanı kriterleri uygulanarak tespit edilmektedir. ACR tanı kriterleri ilk kez 1990 yılında tanımlanmış olmasına rağmen zamanla modifiye edilerek günümüzde ACR 2010 tanı kriterleri uygulanmaktadır (4).

Vitamin D, kemik büyümesinde ve mineral metabolizmasında rol oynayan, hormon benzeri fonksiyonları olan bir steroiddir (5). Aynı zamanda vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde direkt etkiye sahiptir (6). Birçok dokuda, vitamin D reseptörleri tespit edilmiş olup, bu durumun birçok hastalıklarda vitamin D eksikliğinin rolü olduğunu göstermiştir (2). Ayrıca, vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesi, FM gibi kronik hastalıkların kliniğinde ve tedavisinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (7).

Günümüzde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin önemli bir sorun haline geldiği ve birçok kronik hastalığın etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (8). Serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) ölçümleri, bireylerin vitamin D düzeylerini göstermede kullanılan bir testtir.

Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması vitamin D eksikliğini, 21-30 ng/ml arasında olması vitamin D yetersizliğini, 30 ng/ml üzerinde olması normal vitamin D seviyesi olarak kabul edilmektedir (9). 25(OH)D düzeyinin düşük olması hastalarda yaygın vücut ağrısına, kas ve iskelet güçsüzlüğüne, kemik kırıklarına ve kemik mineralizasyon yetersizliğine neden olabilmektedir (10, 11). FM ile serum 25(OH)D düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğuna yönelik net bilgiler olmamasına rağmen, yapılan

birçok çalışmada FM tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ve yeterli vitamin D replasman tedavisinin hastanın kliniğinde ciddi düzeltilmeler sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 9, 12). Bu çalışmanın amacı, ACR 2010 tanı kriterlerine göre diğer sistemik hastalıklar ekarte edilerek FM tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların serum 25(OH)D düzeylerinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu hastalarının verileri ile karşılaştırılması amaçlandı. Bu sayede, vitamin D düzeyi düşük olan FM tanılı hastalara yeterli oranda vitamin D replasman tedavisinin verilmesi hastanın kliniğinde olumlu etkiler oluşturacağını düşünmekteyiz.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, diğer sistemik hastalıklar ekarte edilen ve ACR (American College of Rheumatology) 2010 tanı kriterleri kullanılarak fibromiyalji tanısı konulan ve tedavi edilen 18 yaş ve üstü 244 hasta ile benzer yaş ortalamasına sahip kontrol grubu olarak 120 hasta alınmıştır. Hastaların verileri (yaş, cinsiyet, serum 25(OH)D düzeyi) retrospektif olarak dosya kayıtlarından tarandı.

Çalışmamıza D vitamini ve immünoşüpresif ilaç tedavisi alan hastalar, kemik metabolizma hastalığı olanlar, kanser hastaları, emziren ve gebe olan hastalar, osteoporoz ve osteomalazi tanılı hastalar, primer hiperparatiroidi tanılı hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, alkol ve sigara kullanan hastalar ile arşiv kayıtları yetersiz ve eksik olan hastalar dahil edilmedi. Hastanemizde serum 25(OH)D düzeyleri, Abbott Architect i2000-SR otoanalizöründe çalışılmıştır. Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalar vitamin D eksikliği grubuna; 21-30 ng/ml arası olan hastalar vitamin D yetersizliği grubuna; 30 ng/ml üstünde olan hastalar normal vitamin D yeterliliği grubuna dahil edildi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca, hasta grubu verileri ile kontrol grubu hastalarının verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bunun yanında, FM tedavisi alan hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. Yaş gruplarına göre hastaların serum 25(OH)D düzeyleri değerlendirildi.

## Etik Kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır (Karar tarihi/sayı: 2021/69). Çalışmanın verileri, etik kuruldan ve hastalardan gerekli izinler alındıktan sonra toplanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Student T testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 244 fibromiyalji tanılı hastaların % 66,4 (n=162)'ü kadın, %33,6 (n=82)'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 47,3±10,9 yıldır (erkekler 46,7±11,4 yıl, kadınlar 48,5±12,1 yıl). Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi 16,2±12,7 ng/ml idi. Kontrol grubu olarak alınan 120 hastanın ise, %70 (n=84)'i kadın, %30 (n=36)'u erkek idi. Bu hastaların yaş ortalaması ise 46,8±11,6 yıldır (erkekler 43,5±10,4 yıl, kadınlar 47,6±11,7 yıl). Kontrol grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi ise 24,6±13,1 ng/ml idi. Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0,017) (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Serum 25(OH)D düzeyi	Hasta grubu (n=244)		Kontrol grubu (n=120)		P değeri
	Kadın (n=162)	Erkek (n=82)	Kadın (n=84)	Erkek (n=36)	
	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>Eksiklik</b> (< 20 ng/ml)	78 / 48,2	46 / 56,2	23 / 27,3	6 / 16,7	
<b>Yetersizlik</b> (21-30 ng/ml)	47 / 29,0	24 / 29,2	32 / 38,1	14 / 38,8	0,017
<b>Normal</b> (> 30 ng/ml)	37 / 22,8	12 / 14,6	29 / 34,5	16 / 44,5	

n: hasta sayısı, %: yüzde, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

Ayrıca, fibromiyalji tedavisi alan hastalar yaş gruplarına ayrıldı ve yaş gruplarına göre serum 25(OH)D düzeyleri değerlendirildi (**Tablo 2**). Serum 25(OH)D düzeyi en düşük 36-50 yaş aralığında tespit edildi.

**Tablo 2:** Fibromiyalji tedavisi alan hastaların yaş grupları ve serum 25(OH)D düzeyleri.

Yaş aralığı (yıl)	Ortalama serum 25(OH)D düzeyi (ng/ml)	Hasta sayısı ve yüzdesi n (%)
18-35	17,70 ± 13,04	46 (18,9)
36-50	12,78 ± 11,42	71 (29,1)
51-65	16,36 ± 17,01	80 (32,8)
>66	13,45 ± 10,21	47 (19,2)

n: hasta sayısı, %: yüzde, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

## TARTIŞMA

FM etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve henüz yüz güldürücü bir tedavisi olmayan kronik bir hastalıktır (1). FM yaygın kas-iskelet ağrıları ve çok sayıda hassas noktaların varlığı ile karakterize olup uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi kognitif bozukluklara neden olabilecek kompleks bir hastalıktır (13). FM toplumda yaygın olarak görülmekte olup hem kişi için hem de toplum için önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (3, 7).

Kronik kas-iskelet sistemi ağrıları olan hasta gruplarında ciddi anlamda vitamin D eksikliği saptanmıştır (14). Bu hastaların çoğu karşımıza kas ve iskelet sistemi deformiteleri ile gelebilmektedir (15, 16). Bir literatür çalışmasında D vitamin eksikliğinin, FM'deki gibi benzer semptomlara neden olabileceğini ve bu hastaların yanlılıkla FM tanısı aldığını öne sürmüşlerdir (17). Bunun yanında, semptomatik D vitamin eksikliği erişkinlerde osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır. Osteomalazi, çok sayıda hastalığın semptomlarını taklit edebilen ve tanı konulduğu zaman yeterli vitamin D tedavisi ile oldukça fazla yanıt alınabilen önemli bir klinik tablodur. Akkuş ve ark.(18)'nin yaptığı bir çalışmada klinik olarak ankilozan spondiliti taklit eden bir osteomalazi hastasına sadece vitamin D tedavisi ile semptomlarında ciddi düzelme olduğu, bel bölgesindeki hareket kısıtlılığının da dramatik biçimde düzelme olduğunu bildirmişlerdir.

Birçok literatür çalışmasında FM ile vitamin D arasındaki ilişki araştırılmış olmasına rağmen bu konuda tam bir fikir birliği oluşmamıştır (19, 20). Doğru ve ark. (21)'nin yaptığı bir çalışmada FM ile vitamin D arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada vitamin D düzeyi düşük olan hastalara yeterli oranda vitamin D replasmanının yapılması sonrasında hastaların kliniğinde ve şikayetlerinde azalma olduğunu görmüşlerdir. Benzer bir çalışmada Yılmaz ve ark. (22)'i tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da vitamin D seviyesi 25 ng/ml altında olan FM hastalarına yeterli vitamin D tedavisi sonrasında hastaların kas-iskelet sistemine ait semptomlarında azalma olduğu ve yaşam kalitelerinde artma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Matthana ve ark. (23)'nin yaptığı çalışmada, FM tanılı olup vitamin D seviyesi düşük olan hastalara vitamin D tedavisi sonrasında hastaların hassas nokta sayılarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar ile FM ve vitamin D seviyesi arasında bir ilişki olduğunu ve vitamin D replasman tedavisinin FM hastalarında hem klinik olarak hem de hassas noktaların sayılarının azalması konusunda olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, birçok literatür çalışmasında FM tanısı alan ve tedavi başlanan hastalardaki vitamin D düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmışlardır (7, 12, 13, 19, 24, 25). Bu literatür çalışmalarının sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları benzerdi. Bizim çalışmamızda da FM tanısı konulan ve tedavi alan hastaların vitamin D düzeyleri, kontrol grubu hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hastaların %79,9'unda serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml'nin altında saptandı.

FM hastalarında vitamin D düzeylerinin düşük olmasının sebebi olarak, zaten güneş ışınlarına maruziyetin azalması ve aşırı güneş kremlerinin kullanılması ile günümüzde endemik hale gelmiş olan vitamin D seviyesindeki düşüklüğün bu hastalarda eşlik eden ağrı, anksiyete, depresyon ve diğer kognitif bozukluklar nedeni ile azalmış fiziksel aktivite ve diyetle yetersiz vitamin D alımının neden olabileceğini düşünmekteyiz. Hem Zuberi ve ark. (26)'nin yaptığı çalışmalarda hem de Plotnikoff ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmalarda FM hastalarının en fazla vitamin D düşüklüğü olan yaş grubunun 20-50

yaş aralığında olduğunu saptadılar. Bizim çalışmamızda da bu literatür çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde hastaların vitamin D seviyesi en düşük yaş aralığının 36-50 yaş arasında olduğunu tespit ettik. Bunun sebebini ise, özellikle bu yaş aralığında güneş kremlerinin çok fazla kullanılması, kapalı ortamlarda daha fazla vakit geçirilmesi ve yetersiz vitamin D içerikli gıdalarla beslenmeye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Fibromiyalji hastalarında yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülmektedir. Bu nedenle, FM tanısı alan ve tedaviye başlanan hastalarda mutlaka vitamin D düzeylerinin bakılması gerekmektedir. Vitamin D seviyesi düşük olan hastalara yeterli düzeyde replasman yapılmasının hastaların kas-iskelet sistemi semptomlarında ve şikayetlerinde belirgin azalma sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA. 2014;311(15):1547-55.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:160-72.
3. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, ve ark. The prevalence of fibromyalgia in woman aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol. 2005;34:140-4.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:600-10.
5. Bhatti SA, Shaikh NA, Irfan M, et al. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. J Pak Med Assoc. 2010;60: 949-51.
6. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences, and Correction. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012;38(1):45-59.
7. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2013;33(1):185-92.
8. Altındağ O, Ögüt E, Gür A, Gürsoy S, Günay M. Serum vitamin D level and its relation with clinical parameters in fibromyalgia as a neuropathic pain. Orthop Muscular Syst. 2014;3:171.
9. Okyay R, Koçyiğit B, Gürsoy S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. Acta Med Mediterr. 2016;32:243-47.

- 10.** Masuko K. The multifaceted effects of vitamin D and its potential contribution to rheumatoid arthritis. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014;4(8):1680-90.
- 11.** Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1717-20.
- 12.** Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moozazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017;30(4):250-7.
- 13.** Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007;26:551-4.
- 14.** Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutrition Reviews*. 2004;62:354-9.
- 15.** Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21(11):2022-37.
- 16.** Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаğ SA, Güzelant AY, Afsa SI, Ustaömer K. Vitamin D related musculoskeletal system findings. *Turk J Osteoporos*. 2015;21:113-7.
- 17.** Hollick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;20:239-42.
- 18.** Akkuş S, Tamer MN, Yorgancıgil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2001;20:239-42.
- 19.** Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2003;42:1202-6.
- 20.** Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2009;11:339-42.
- 21.** Doğru A, Balkarlı A, Çobankara V, Tunç SE, Şahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):113-7.
- 22.** Yılmaz R, Sallı A, Cingöz HT, Küçükşen S, Uğurlu H. Efficacy of D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum*. 2016;19(12):1255-62.
- 23.** Matthana MH. The relation between vitamin d deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J*. 2011;32:925-9.
- 24.** Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with sistemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:2535-39.
- 25.** Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463-70.
- 26.** Zuberi LM, Haque N, Jabbar A, Habib A. Vitamin D Deficiency in Ambulatory patients. *J Pac Med Assoc*. 2008;58:482-4.