

## Vitamin D Eksikliği ve Karpal Tünel Sendromu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

### Assessment of the Relationship between Vitamin D Deficiency and Carpal Tunnel Syndrome

Ümit Yalçın<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Vitamin D eksikliğinin diyabet, infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sağlık sorunu ile ilişkili olduğu yönünde önemli kanıtlar bulunmasına rağmen Karpal Tünel Sendromu (KTS) ve diğer periferik mononöropatiler ile ilişkisini inceleyen çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmamızda vitamin D eksikliğinin KTS ile ilişkili olup olmadığını araştırdık.

**Araçlar ve Yöntem:** Klinik olarak KTS ön tanısı konmuş 241 hasta değerlendirildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların KTS açısından elektro nörofizyolojik (ENMG) değerlendirmesi yapıldı. Vitamin D düzeyleri 25-hidroksi-kolekalsiferol (25(OH)D) düzeyine bakılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** 241 hastanın 13'ünde (%5.4) ağır, 46'sında (%19.1) orta ve 32'sinde (%13.3) hafif KTS saptandı. Karpal tünel sendromu olan ve olmayan grupta 25(OH)D vitamin değeri anlamlı (p=0.118) farklılık göstermedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda KTS ve derecesi ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Vitamin D düzeyi ile ilgili birçok alanda çalışma olduğunu görsek de, KTS ile ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Vitamin D düzeyinin KTS patogenezindeki potansiyel rolünü anlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Karpal tünel sendromu, nöropati, vitamin D.

#### ABSTRACT

**Purpose:** Although there is substantial evidence that vitamin D deficiency is associated with many health problems such as diabetes, infections, autoimmune diseases, cancer and cardiovascular diseases, very few studies have examined the association with Carpal Tunnel Syndrome (CTS) and other peripheral mononeuropathies work is available. We investigated whether vitamin D deficiency is associated with CTS.

**Materials and Methods:** 241 patients with clinically diagnosed CTS were evaluated. The files of these patients were retrospectively reviewed. Electro neurophysiological (ENMG) evaluation was performed for all patients in terms of CTS. Vitamin D levels were assessed by 25-hydroxy-cholalciferol (25(OH)D) levels.

**Results:** In 13 of 241 patients (5.4%) severe, in 46 patients (19.1%) moderate and 32 of them (13.3%) mild level of CTS was detected. The 25(OH)D vitamin level in patients with and without carpal tunnel syndrome did not differ significantly (p=0.118).

**Conclusion:** In our study, we did not find a significant relationship between KTS levels and vitamin D levels. Although there are many studies related to vitamin D levels, there are very few studies that have investigated the relationship with CTS. More studies are needed to understand the potential role of vitamin D in the pathogenesis of CTS.

**Key Words:** Carpal tunnel syndrome, neuropathy, vitamin D.

Gönderilme tarihi: 14.5.2019; Kabul edilme tarihi: 17.10.2019

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Özel Medicana International Hospital İstanbul Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Beylikdüzü, İstanbul, Türkiye.  
Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Ümit Yalçın, Özel Medicana International Hospital İstanbul Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Beylikdüzü, İstanbul, Türkiye, E-posta: drumit@hotmail.com

**Makaleye atf için:** Yalçın Ü. Vitamin D eksikliği ve karpal tünel sendromu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2019;3(3):98-103.

## GİRİŞ

KTS, karpal tünelde bası nedeni ile median sinirin en sık görülen tuzak nöropatisidir.<sup>1</sup> İnsidansı, kadınlarda 100.000' de 149 iken erkeklerde bu oran 100.000' de 52' dir. %3–6 oranında görülmektedir.<sup>2,3</sup>

Yapılan çalışmalarda KTS için birçok risk faktörü saptanmıştır. Bunların arasında; Diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarla beraber, ayrıca gebelik, obezite, el bileği hareketleri, mesleki nedenler, kadın cinsiyet gibi risk faktörleri de yer almaktadır.

Tanı klinik ve elektrofizyolojik test ile konulmaktadır.<sup>4-6</sup> Özgün semptomlar; özellikle ilk 3 parmağın ucuna doğru yayılan, geceleri daha çok olan uyuşma, karıncalanma, yanma ve ağrıdır. Ancak tipik yakınmaları olmayan hastalarda, Diabetes mellitus (DM), üremi vb. polinöropati oluşturabilecek hastalıkları olanlarda, yakın geçmişte travma öyküsü olanlarda sadece öykü ve fizik muayene ile tanı konulamayabilir. Aynı bulgulara neden olabilecek hastalıklar (Torasik Outlet Sendromu, Anterior İnterosseöz Sendrom vb) da ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilir. Bu nedenle elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan sinir ileti incelemeleri KTS tanısının doğrulanmasında önemli bir yere sahiptir.

Vitamin D, endojen olarak sentezlenebilmesinin yanı sıra, diyetle de alınabilmektedir.<sup>7</sup> Endojen olarak epidermiste prekürsör olan 7 dehidrokolesterol, güneş ışığı maruziyeti ile aktive olur ve previtamin D3'ü oluşturur. Daha sonra, previtamin D3 kan yoluyla karaciğere taşınır ve burada 25(OH)D' ye hidroksillenir. Bu da daha sonra böbreğe taşınarak diğer ismiyle kalsitriol olarak bilinen 1-25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)2D3) formuna yeniden

hidroksillenir. Bu formda kendisinin iyi bilinen kalsiyum metabolizması rolünü oynar.<sup>8</sup>

Asıl görevi kalsiyum ve kemik metabolizmasına anabolik yönde etki etmek olması yanı sıra vitamin D eksikliğinin diyabet, infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çok çeşitli sağlık sorunu ile ilişkili olduğu yönünde önemli kanıtlar bulunmaktadır.<sup>9-12</sup>

Vitamin D'nin, nöroprotektif, antiinflamatuvar, antiproliferatif etkiler gibi farklı sistemlerde birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bir çalışmada D vitamini bağlayıcı proteinin KTS' li hastalarda azaldığı saptanmıştır.<sup>14</sup> Diğer bir çalışmada düşük D vitamini serum düzeyi ile KTS arasında potansiyel bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Biz de bu çalışmamızda vitamin D eksikliğinin KTS ile ilişkili olup olmadığını araştırdık.

## ARAÇLAR VE YÖNTEM

### Hasta Popülasyonu

Yerel etik kurulun onayı alınarak (29.05.2018 tarih ve 001 kararı ile) Şubat 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında Medicana International İstanbul Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği' ne ellerde ağrı, uyuşma şikayeti ile başvuran, Phalen-Tinnel provakasyon testleri ile klinik olarak KTS ön tanısı konulup 25(OH)D düzeyi bakılan ve ENMG yapılan toplam 241 hasta ( 91 KTS+, 150 KTS- ) retrospektif olarak analiz edildi. Daha önceden servikal radikülopati, brakial pleksopati, torasik çıkış sendromu, hipotiroidi, hiperparatiroidi, diabetes mellitus, B12 vitamin eksikliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedildi.

### Elektrofizyolojik Çalışma

ENMG bulguları, oda sıcaklığında Nihon Kohden (Tokyo, Japonya) cihazı kullanılarak elde edildi. Çalışma, yüzeysel elektrotlarla, standart sinir iletim teknikleri kullanılarak, Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Birliği ve Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisinin KTS için önerdiği protokole göre yapılmıştır (Hafif KTS: median sinir duyuşal ileti hızı yavaş ve/veya cevap amplitüdü düşük, orta KTS: median sinir duyuşal etkilenme ve motor distal latansı uzun, median sinir duyuşal iletinin elde edilememesi ve motor distal latansı uzun ölçülen hastalar ağır KTS olarak değerlendirildi).<sup>16</sup>

### Vitamin D Düzeyi Ölçümü

Tüm hastalardan ENMG çekimi ile aynı günde venöz kandan alınarak ölçülen vitamin D düzeyi değerlendirildi. Ölçümler kemilüminesan mikropartikül immünojenik yöntemle ARCHITECT marka cihazla (Abbott Park, Amerika Birleşik Devletleri) yapıldı. 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'nin altı vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 172'si (%71.4) kadın, 69'u (%28.6) erkek, yaş ortalaması 43.7±12.6 idi. 241 hastanın 13'ünde (%5.4) ağır, 46'sında (%19.1) orta ve 32'sinde (%13.3) hafif KTS saptandı. 150 hastanın

sonucu normal bulundu. 200 (%83.0) hastada vitamin D eksikliği saptanırken 41 (%17) hastada normal olarak saptandı. Tüm hastaların sosyodemografik özellikleri, KTS derecesi, 25(OH)D düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.

KTS (+) olan grupta hastaların yaşları KTS (-) gruptan anlamlı (p=0.000) olarak daha yüksekti. KTS (+) ve KTS(-) grupta cinsiyet dağılımı anlamlı (p=0.987) farklılık göstermemiştir. KTS (+) ve KTS (-) grupta 25(OH)D vitamin değeri anlamlı (p=0.118) farklılık göstermemiştir. KTS (+) ve KTS (-) grupları arasında 25(OH)D düzeyleri <30 olan hasta oranı anlamlı (p=0.218) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

25(OH)D düzeyi <30 olan ve ≥ 30 olan gruplar arasında KTS derecesi anlamlı (p=0.585) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

### TARTIŞMA

Çalışmamızda vitamin D eksikliğini KTS ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Ek olarak bulgularda vitamin D eksikliğini %83 (n=200) gibi oldukça yüksek bir oranda olduğunu saptadık. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğini ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde yüksek bir prevalansa sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>17,18</sup> Ayrıca bu çalışmada KTS (+) hastaların yaş ortalaması (48.4) istatistiksel olarak KTS (-) gruba göre daha yüksekti (p=0.000). Bu durum diğer çalışmalarda benzerlik göstermektedir.<sup>19</sup> Öte yandan vitamin D eksikliğini kadınlarda daha sık olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

**Tablo-1:** Tüm hastaların sosyodemografik özellikleri, KTS derecesi, 25(OH)D düzeyleri

Değişkenler	Min-Mak	Medyan	Ort±SS
Yaş	18.0-82.0	41.0	43.7±12.6
25-OH-D vitamin	3.7-160.0	18,3	21.8±16.3
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	172,0	71,4
	Erkek	69,0	28,6
KTS* derecesi	Yok	150,0	62,2
	Hafif	32,0	13,3
	Orta	46,0	19,1
	Ağır	13,0	5,4
25-OH-D vitamin	<30	200,0	83,0
	>30	41,0	17,0

\*KTS: Karpal tünel sendromu, 25(OH)D: 25-hidroksi-kolekalsiferol

**Tablo-2:** Grupların yaş, cinsiyet ve vitamin D açısından karşılaştırılması

		Karpal Tünel Sendromu (+)		Karpal Tünel Sendromu (-)		p
		Ort±SS/n-%	Medyan	Ort±SS/n-%	Medyan	
Yaş		40.8±11.0	38.5	48.4±13.6	47.0	<b>0.000<sup>m</sup></b>
Cinsiyet	Kadın	107	71.3%	65	71.4%	0.987 <sup>x</sup>
	Erkek	43	28.7%	26	28.6%	
25-OH-D Vitamin*		23.1±18.2	20,3	19.6±12.5	17,4	0.118 <sup>m</sup>
25-OH-D Vitamin*	<30	121	80.7%	79	86.6%	0.218 <sup>x</sup>
	>30	29	19.3%	12	13,2%	

\*25-OH-D: 25-hidroksi-kolekalsiferol, m: Mann Whithney U test, X<sup>2</sup>:Ki kare test**Tablo-3:** Vitamin D düzeyi düşük ve normal olanların KTS\* sıklığı ve şiddeti açısından karşılaştırılması

		25-OH-D Vitamin<30		25-OH-D Vitamin>30		p
		n	%	n	%	
KTS derecesi	Yok	121	60,5	29	70,7	0.585
	Hafif	28	14,0	4	9,8	
	Orta	39	19,50	7	17,1	
	Ağır	12	6,0	1	2,4	

\*KTS: Karpal Tünel Sendromu, 25-OH-D: 25-hidroksi-kolekalsiferol, X<sup>2</sup>: Ki Kare test

Yapılan bazı çalışmalarda vitamin D' nin nöroprotektif rolü olabileceği belirtilmiştir. Hayvan deneylerinde vitamin D takviyesi ile sinir hücresinde, vitamin D' nin büyüme faktörlerinin azalmasını engelleyerek ve kalsiyum kanallarını baskılayarak, kalsiyumunun aracılık ettiği nörotoksiteyi engellemesi sayesinde nörolojik yaralanmanın azaltıldığı gösterilmiştir.<sup>20,21</sup> Ayrıca vitamin D' nin reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin düzeyini azaltarak antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Bu nedenlerden dolayı da vitamin

D eksikliğinin multiple skleroz, parkinson ve motor nöron hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>23</sup>

Vitamin D eksikliği ile periferik sinir yaralanması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur.

Diyabetik periferik nöropati hastalarının çok büyük bir kısmında vitamin D eksikliği olduğu saptanmıştır.<sup>24</sup>

Bunu destekler nitelikte diyabetik nöropatik ağrı, nöropati ve vitamin D eksikliğinin ilişkili olduğu literatürde belirtilmiştir.<sup>25</sup> 2001-2004 yılları arasında

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliğine bağlı olarak diyabet hastalarında parestezinin arttığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> İngiltere'de 6284 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliğinin nonspesifik yaygın kas ağrılarını da tetiklediği gösterilmiştir.<sup>27</sup> Öte yandan vitamin D takviyesinin diyabetik hastalıklarda nöropatik ağrıyı azalttığını gösteren yayınlar da vardır.<sup>28</sup> Ancak, literatürde vitamin D eksikliği ile nöropatik ağrı ve nonspesifik yaygın kas ağrıları arasında bir korelasyon olmadığını, vitamin D takviyesi ile nöropatik ağrı ve nonspesifik yaygın kas ağrılarının azalmadığını gösteren yakın zamanda yapılmış çalışmalar da mevcuttur.<sup>29,30</sup> Bir başka çalışmada sjögren sendromu hastalarında, vitamin D eksikliğinin periferik nöropatiyi arttırdığı gösterilmiştir.<sup>31</sup>

Vitamin D ile KTS arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda da olsa çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada vitamin D bağlayıcı protein düzeyinin KTS saptanan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>14</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi düşük saptanan hastalarda vitamin D düzeyi normal olan gruba göre KTS derecesinin daha şiddetli olduğu saptanmıştır.<sup>32</sup> Bizim çalışmamızda ise KTS şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Öte yandan çalışmamızda KTS semptomları olan, Phalen-Tinnel testleri pozitif olan 241 hastanın sadece 91'inde (%37.8) elektrofizyolojik çalışmada KTS saptandı. 150 hastada (%67.2) ise normal bulundu. Bu durumun, elektrofizyolojik olarak saptanması güç olan küçük lif nöropatisinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Hovaguimian ve ark. küçük lif nöropatisinde tanı ve

tedavi ile ilgili yaptığı çalışma düşüncemizi destekler niteliktedir.<sup>33</sup>

135 hasta arasında yapılan bir diğer çalışmada ise vitamin D düzeyinin KTS saptanan ve saptanmayan hastalar arasında bizim çalışmamızda bulduğumuza benzer olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.<sup>15</sup> Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ENMG olarak hafif derecede KTS saptanan ve ENMG olarak normal olan toplam 108 hastanın vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>34</sup> Bizim çalışmamızda da gruplar arasında vitamin D düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak tam aksini gösteren çalışmalar da vardır.<sup>35</sup>

Bizim çalışmamızın kısıtlılığı, hastalarda ağrı düzeyinin değerlendirilmemesi, Vitamin D takviyesi sonrası KTS açısından tekrar ENMG kontrolü yapılmamasıdır. Ayrıca her hastanın vitamin D düzeylerine aynı zaman ve mevsim içinde bakılmamış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda vitamin D eksikliği ile KTS ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Vitamin D eksikliğine bağlı olarak geliştiği gösterilmiş farklı sistemleri etkileyen hastalıklar ile ilgili birçok çalışma olduğunu görsek de, mononöropatiler ve özellikle de KTS ile ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Vitamin D eksikliğinin KTS patogenezindeki rolünü anlayabilmek ve gelecekte KTS hastalarının tedavisinin daha etkin yapılabilmesi amacı ile bu konuda çok merkezli ve geniş hasta sayısı ile yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır.

#### ÇIKAR BEYANNAMESİ

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

## KAYNAKÇA

1. Sucher BM, Schreiber AL. Carpal tunnel syndrome diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25(2):229-247.
2. Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38(3):141-146.
3. LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician.* 2011;83(8):952-958.
4. Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Motita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):93-97.
5. Bland JDP. Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression?. *Muscle Nerve.* 2001;24(7):935-940.
6. Özdemir G, Demir R, Özel L, et al. The effect of steroid injection by novel method in carpal tunnel syndrome on pain severity and electrophysiological findings. *Dicle Med J.* 2014;41(2):277-281.
7. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6(1):23-31.
8. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D Deficiency: Implications in the Rehabilitation Setting. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(11):916-923.
9. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1005-1015.
10. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-1140.
11. Yap KS, Northcott M, Hoi AB, et al. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):1-6.
12. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):782-793.
13. Chen S, Glenn DJ, Ni W, et al. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52(6):1106-1112.
14. Oh YM, Ma TZ, Kwak YG, et al. Proteomic evaluation to identify biomarkers for carpal tunnel syndrome: a comparative serum analysis. *Connect Tissue Res.* 2013;54(1):76-81.
15. Lee SH, Gong HS, Kim DH, et al. Evaluation of vitamin D levels in women with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur.* 2016;41(6):643-647.
16. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2002;58(11):1589-1592.
17. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1133-1140.
18. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(10):550-561.
19. Açıkgöz B, Sümer M. Carpal tunnel syndrome. *Türk Nöroşirurji Dergisi.* 2000;10(1):79-84.
20. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res.* 1991;28(1):110-114.
21. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2001;21(1):98-108.
22. Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, et al. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res.* 2006;31(4):533-539.
23. Garcion E, Nataf S, Berod A, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;45(2):255-267.
24. Skalli S, Muller M, Pradines S, et al. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med.* 2012;23(2):67-68.
25. Putz Z, Martos T, Ne'meth N, Kó'rei AE, Va'gi OE, Kempler MS, Kempler P Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep.* 2014;14(10):537.
26. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med.* 2012;29(1):50-55.
27. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hyppo'nen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a crosssectional population survey. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):817-822.
28. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Int Med.* 2008;168(7):771-772.
29. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155(2):261-268.
30. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012;10(6):547-555.
31. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(3):234-239.
32. Gursoy A E, Bilgen H R, Duruyen H, et al. The evaluation of vitamin D levels in patients with carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci.* 2016;37(7):1055-61.
33. Hovaguimian, A. & Gibbons, C.H. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(3):193-200.
34. Tanik N, Balbaloglu O , Ucar M, et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome?. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):835-839
35. Demiryurek BE, Gundogdu AA. The Effect of Vitamin D Levels on Pain In Carpal Tunnel Syndrome. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(6):919-922.